

Mbx-B30/17.

18

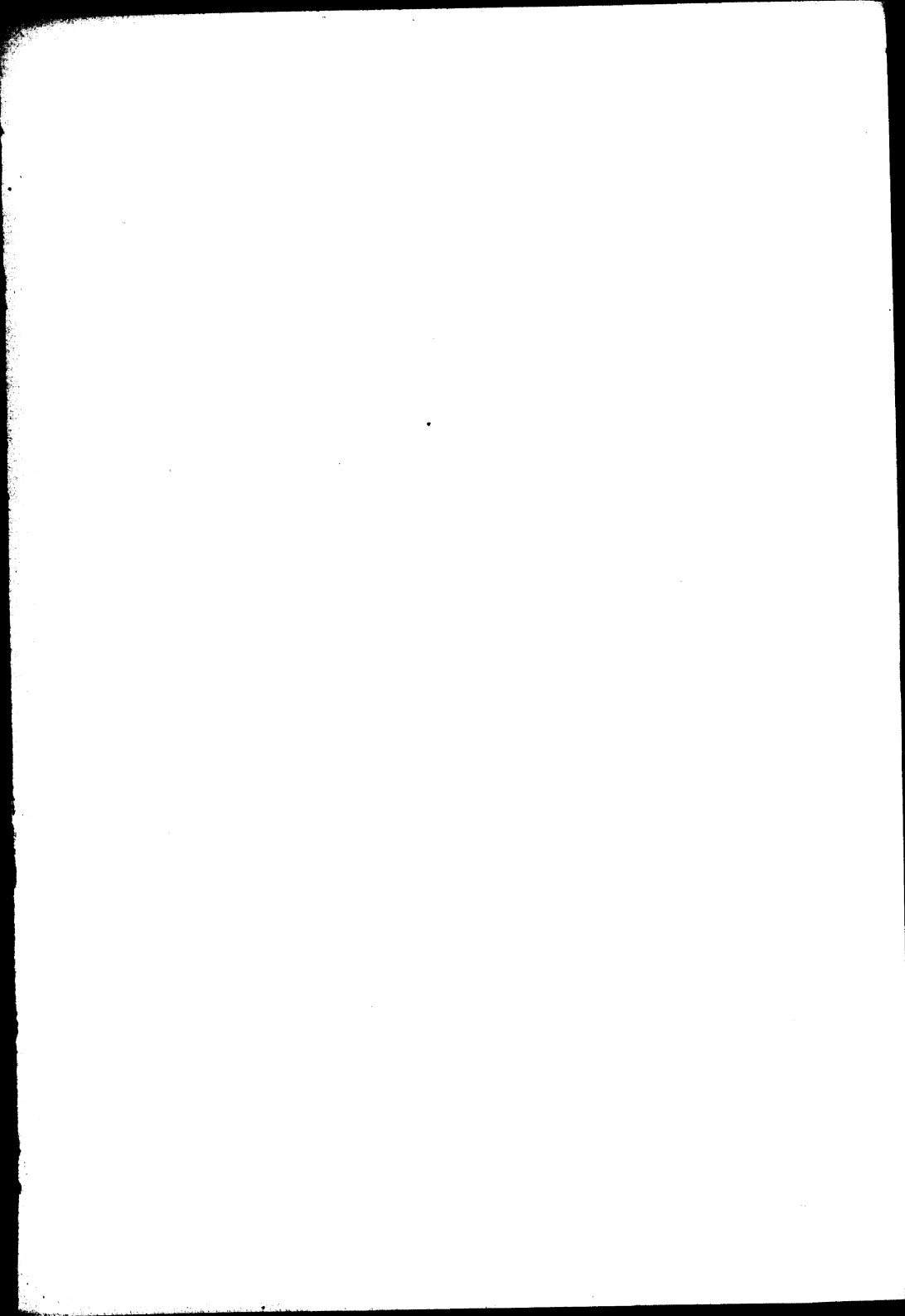
PROF. MARCELLO COMÈL

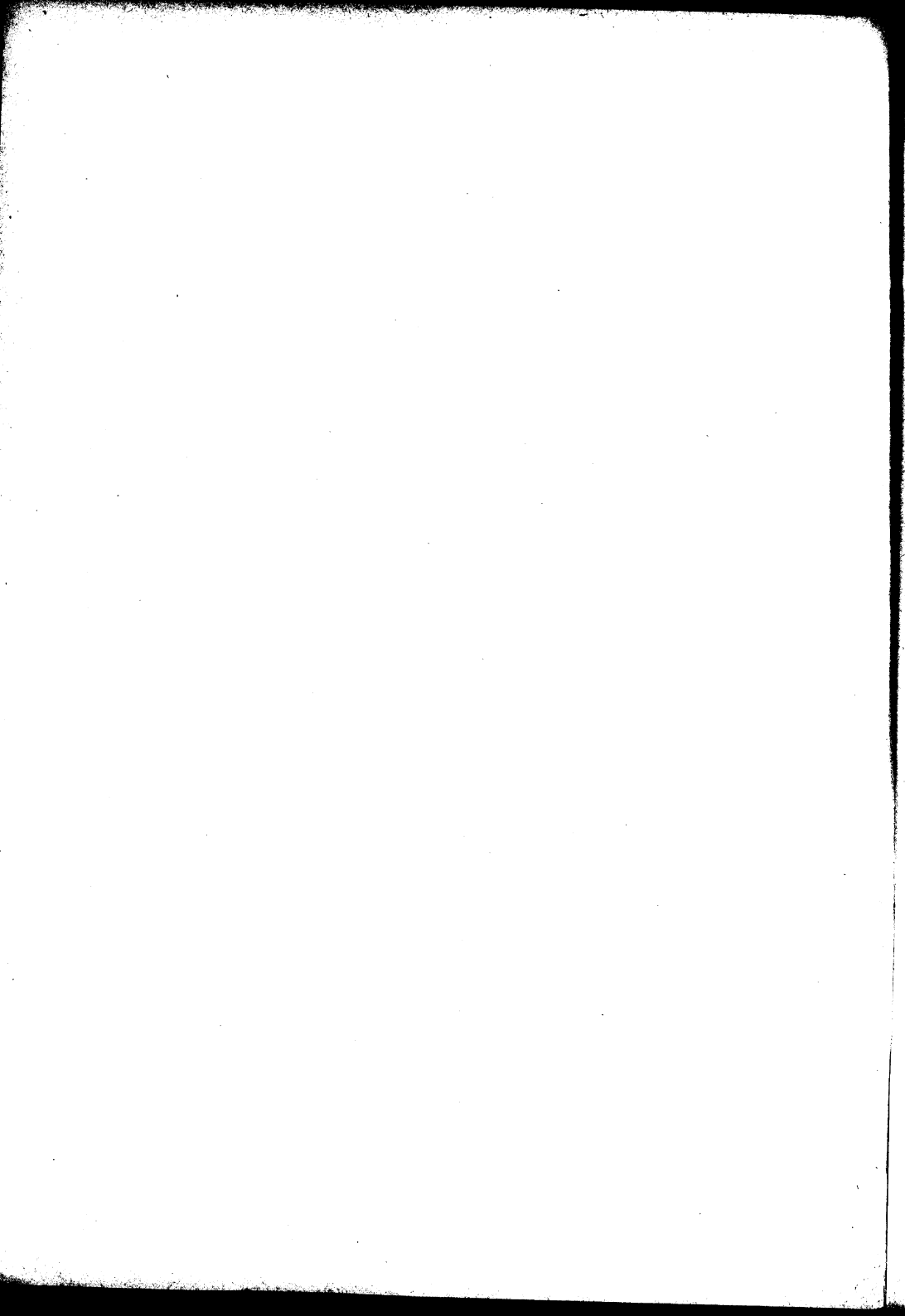


Condizioni di disvitaminosi facoltativa nella patogenesi di talune dermatosi

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. IV, 1943-XXI

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.





PROF. MARCELLO COMÈL

Condizioni di disvitaminosi facoltativa
nella patogenesi di talune dermatosi

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. IV, 1943-XXI

ROMA - TIP. DEL SENATO DEL DOTT. G. BARDI

MARCELLO COMÈL

CONDIZIONI DI DISVITAMINOSI FACOLTATIVA NELLA PATOGENESI DI TALUNE DERMATOSI

I. - INTRODUZIONE.

PER l'attuale prevalere delle concezioni funzionali in dermatologia (*dermatologia funzionale*) (*), la considerazione patogenetica primeggia su quelle etiologiche e iconografiche proprie della dermatologia dell'Ottocento. E in questo riguardo assumono particolare importanza i molteplici rapporti, ripetutamente constatati, tra cute e dieta, intesa questa come somministrazione all'organismo di sostanze alimentari (nell'ampia accezione del termine « alimento ») (**) di ordine quantitativo e qualitativo.

L'intuito del volgo, e l'empiria che abitualmente precede le formulazioni scientifiche si sono rivolti all'uso di fattori qualitativi della dieta — e segnatamente delle vitamine — quando della loro esistenza nulla si sapeva, e il fortunato ed errato nome di vitamine era ancora lungi dall'essere coniato. I navigatori genovesi del Mar Nero già nell'oscuro Medio Evo usavano l'olio di delfino per medicare le ferite e le piaghe riportate in navigazione, specie se infette: e l'uomo, seguendo l'istinto degli animali carnivori

(*) Alquanto confusione regna nell'ambiente dermatologico sull'accezione della dermatologia funzionale, poichè molti ne trascurano la definizione. La dermatologia funzionale è lo studio della cute sana e malata con criteri funzionali, con la mentalità degli studiosi passati alla clinica dopo un congruo tirocinio nel laboratorio.

(**) Cfr. COMÈL, *Principii di Eudermia*, Vannini, Brescia, 1939.

(essi, se malati, ricercano le erbe dei prati) ha sempre preferito le diete vegetariane quando non s'è sentito bene. Molte delle conoscenze modernamente acquisite sui fattori dietetici qualitativi sottolineano il fondamento delle diete *ab antiquo* usate in dermatologia, e anche di talune recentemente introdotte.

Tra le diete da tempo consigliate in molte affezioni dermatologiche sono classiche quelle *vegetariane* e latteo-vegetariane. In alcune malattie, quali gli eczemi, tali diete sono consacrate nelle consuetudini terapeutiche: anche se la moderna differenziazione patogenetica funzionale è atta a portare, pure in questo campo, modificazioni dottrinali e pratiche (somministrazioni iperpuriniche negli eczemi uratici, ecc.).

Nelle diete vegetariane e latteo-vegetariane momento fondamentale non è solo l'esclusione degli alimenti carnei: parimenti importante è che per l'introduzione dei vegetali, frutta e latte (in modo che di tali alimenti vengono a essere costituiti in prevalenza i pasti), risultano modificati tre caratteri fondamentali della dieta: la sua reazione chimica, il suo contenuto di sostanze minerali, il suo contenuto di vitamine. Per l'azione delle vitamine in dermatologia è ancora sotto indagine l'importanza del carattere rappresentato dalla reazione chimica della dieta: importanza grandissima per altri riguardi (diete basigene e acidigene in rapporto con la dermatofilia e la lesa eudermia infiammatoria ecc.). Invece un addentellato evidente ha con l'azione delle vitamine la ricchezza di sali minerali delle diete vegetariane. Così è, per esempio, noto come la vitamina D abbia bisogno della presenza e disponibilità di sali di calcio mobilizzabili e fissabili nei tessuti. E l'azione della vitamina calciofissatrice è strettamente collegata con quella degli altri fattori liposolubili (vitamina A, fattore F ecc.). Accanto ai sali, nelle diete vegetariane hanno ancora importanza nei riguardi vitaminici determinati composti organici (essi a quanto pare possono assumere importanza quali co-fattori vitaminici, per esempio la cosiddetta vitamina P o esperidina) e segnatamente i pigmenti vegetali: sono noti i rapporti che le vitamine A e C hanno con questi pigmenti.

Ma non solo le antiche classiche diete dermatologiche, latteo-vegetariane, riconoscono tra i loro momenti più importanti quello

vitaminico: questo vale anche per diete più modernamente introdotte in dermatologia, e meglio definite per presupposti teorici e per considerazioni cliniche: per esempio le cosiddette diete ipoclorurate (diete sec. Gerson, Sauerbruch, Hermannsdorfer). Di queste diete è diverso il carattere acidigeno e basigeno, e non su di esso sembra vertere il fulcro dell'azione biologica: e nemmeno sulla diminuita somministrazione di cloruro di sodio. Questa ha importanza quale fattore di spostamento delle proporzioni tra i vari cationi (la cosiddetta « Mineralumstimmung » della cute) a favore del calcio e magnesio. Ma fondamentalmente le diete ipoclorurate si distinguono per una notevole prevalenza di alimenti ricchi di vitamine; e tra le sostanze somministrate è compreso l'olio di fegato di merluzzo, fonte abbondante di vitamine A e D e di fattore F. Non è pertanto errato il concetto che attribuisce alle diete cosiddette ipoclorurate un'azione essenzialmente microergica vitaminica.

L'importanza della presenza di vitamine emerge comunque dall'intero complesso della dietetica dermatologica: e questa, modernamente intesa, si preoccupa in modo fondamentale del contenuto di vitamine, di co-fattori vitaminici, e di elementi (organici e inorganici) utili nell'esplicazione dei complessi fenomeni dell'azione vitaminica. In realtà la somministrazione di diete acconcie, data l'importanza dei co-fattori di tale azione, è un elemento necessario della *terapia vitaminica*, così rapidamente sviluppata negli ultimi anni. Nel suo ambito tuttavia una necessaria empiria, ora più ora meno illuminata, domina ancora molti settori dottrinali e pratici, in dermatologia come nelle altre discipline mediche. Questa empiria, se non dà ragione agli ormai scarsi *laudatores temporis acti*, soffermatasi in tutto e anche nei confronti della vitaminologia alla dermatologia dell'Ottocento, non giustifica nemmeno la prodigalità — la vitaminomania, la terapia vitaminica della disperazione — dei tardi adepti, non sufficientemente edotti.

Nella vitaminologia dermatologica segnatamente, nell'ambito della *vitaminologia clinica*, giova ripetere il non mai abbastanza citato aureo aforisma di Schopenhauer: alla verità è riservato solo un breve tempo di trionfo, tra il periodo nel quale veniva derisa come follia, e quello nel quale viene sprezzata come banalità. Ancora

nel 1935 una relazione sulle vitamine in dermatologia, (*) presentata a un congresso dermatologico, era scritto di avanguardia, e sorprende e lasciava titubante l'animo del dermatologo medio. E ancora più tardi si poteva presentarsi a dotte assemblee mediche, certi di portare qualcosa di concettualmente nuovo ed euristica-mente interessante, con temi intitolati « Prolegomeni di vitaminologia clinica » (**). Già ai primordi della vitaminologia sperimentale studiosi italiani avevano intravisto la necessità futura di orientamenti clinici negli studi e nelle applicazioni vitaminologiche (Mancini, Lorenzini) (***). Oggi tali orientamenti sono in atto e si sono dovuti produrre spesso confusamente, sotto il segno della completa empiria, non potendo il clinico, qui come sempre, attendere l'ultima parola della biochimica per procedere al letto del malato. Però, anche se i più credono maturi nella vitaminologia clinica i tempi per l'applicazione del secondo periodo dell'aforisma di Schopenhauer su citato, in realtà la ricerca vitaminologica clinica, al pari di quella sperimentale, e per zone ben più estese e complesse di questa, è ancora *scientia condenda* (****). La necessità di una vitaminologia *clinica*, addentellata in perfetta aderenza e fedeltà a quella sperimentale, è data dalla non minore necessità di perfetta aderenza e fedeltà ai fatti clinici, alle reazioni particolari dell'organismo umano nello stato di malattia, ai bisogni speciali dell'organismo malato anche nel confronto delle vitamine: particolarità e peculiarità dell'organismo umano atte a concernere tutti i quesiti e i lati della vitaminologia: da quelli dell'individualità della carenza, a quelli del dosaggio e delle vie di somministrazione delle vitamine. Nell'ambito della vitaminologia clinica lo studio patogenetico dei rapporti tra vitamine e condizioni di salute e di malattia dell'organismo ha importanza fondamentale — come negli altri capitoli delle dottrine cliniche, del resto. A sua volta tale studio ha rivelato particolarità dottrinali

(*) COMÈL, *Relazione alla XXIX Riunione della Soc. Ital. Dermatologia*, Roma, 1935.

(**) COMÈL, *Prolegomeni di vitaminologia clinica*, Conferenza all'Associaz. Medica Triestina, 1937. « Bollett. Ass. Med. Triestina », 1937, fasc. IV.

(***) Cfr. COMÈL, *Atti dell'Istituto Italiano di Vitaminologia*, 1942.

(****) Con questo non si intende accedere al pensiero di chi, troppo tardigrado, pensa non esserci ancora materia sufficiente per una vitaminologia dermatologica.

di non comune interesse, atte ad ancora maggiormente separare i modi dell'organismo umano da quello degli animali studiati in laboratorio. Concetti fondamentali ci sono stati largiti, del resto, proprio a questo riguardo, da uomini di laboratorio (cfr. i noti concetti di Szent-György, di Orr ecc., sul dosaggio vitaminico - concetti di immediata importanza per la vitaminologia dermatologica). Lo studio patogenetico ci ha segnatamente mostrato che fattori vitaminici possono intervenire in sindromi patologiche che di per sè non hanno, nosologicamente e sintomatologicamente, il carattere di disvitaminosi. Questa considerazione, che come vedremo può essere definita come « facoltà » patogenetica disvitaminica, è atta a dare corpo al nucleo più importante della vitaminologia clinica. Segnatamente, ripeto, in dermatologia. Per la necessaria aderenza alla clinica (*conditio sine qua non*!), nella vitaminologia come in tutti gli altri capitoli della biologia, mentre è necessario al clinico un compiuto uniformarsi ai dati delle scienze sperimentali (altrimenti la dottrina clinica si fuorvia e traligna), è anche necessario vagliarne la portata per l'uomo. L'applicazione all'uomo dei risultati degli esperimenti sugli animali deve avvenire con gli adattamenti, le correzioni, le modificazioni imposte dalla particolare complessità funzionale e reattiva dell'organismo umano, specie in condizioni di malattia.

Lo studio delle carenze vitaminiche, eseguito sugli animali da laboratorio, ha permesso di stabilire il quadro clinico delle ipo- e avitaminosi classiche, e l'importanza per la loro insorgenza di determinati fattori vitaminici. È possibile, nella vitaminologia sperimentale, indagare gli stati di ipo- e avitaminosi in funzione di una data e singola carenza, provocando sindromi pure, quali variabili dipendenti in funzione di una indipendente. Ma già nello studio sperimentale spesso è emerso che tale condizione ideale è solo apparente. Anzitutto determinate sindromi avitaminosiche sono provocabili solo in determinati animali di laboratorio: gli altri hanno in sè presidi sufficienti a equiparare la carenza (il ratto può fare a meno della somministrazione di vitamina C con la dieta, ed è ben difficile che la cavia risenta la sottrazione della vitamina D sviluppando quadri di rachitide, ecc.). Inoltre già nel laboratorio emerge che il quadro di carenza può alle volte dipen-

dere da altri momenti, che non consistono nella data vitamina, ma in altre vitamine; o non consistono in carenze vitaminiche, ma in altri fattori (i cosiddetti co-fattori d'azione microergica, ecc.). E queste sono le condizioni ordinarie delle evenienze cliniche: abbandonato ormai il concetto astratto delle etiologie univoche, sappiamo come un complesso vincolo patogenetico si svolga in ogni forma morbosa, composto da una catena di momenti: e che solo questo loro concatenamento, quale si esplica per via funzionale, ha importanza patogenetica dirimente. In tale modo va inquadrata anche la concezione delle sindromi cutanee da carenze vitaminiche, definibili in generale pertanto quali *disvitaminosi cutanee*. Lo studio dei malati ha permesso di constatare come spesso manchi la congruenza delle sindromi cliniche e di quelle sperimentali: così la rachitide umana è una sindrome più complessa di quella dei ratti, e non tutti i suoi sintomi sono egualmente influenzati dalla sola vitamina D; e nella pellagra umana la disvitaminosi non è data dalla semplice carenza d'acido nicotinico, e la malattia non è data dalla sola disvitaminosi.

Accanto a questa mancata congruenza, quale argomento dottrinale generico, si applica anche per i disturbi disvitaminosici l'assioma clinico, non conoscere la clinica nella sua realtà malattie, ma malati. La carenza parziale o totale, relativa o accessoria, di uno o più fattori vitaminici provoca nell'organismo umano reazioni molto diverse, attraverso una varia rispondenza degli addentellati di differenti sistemi con quello vitaminico. Però spesso il risultante stato di malattia non prende l'aspetto della disvitaminosi classica, e segnatamente il quadro clinico non assume uniformità sintomatologica in tutti gli individui affetti. Anche di fronte alle vitamine ogni individuo si presenta con la sua personale costellazione di momenti funzionali fisiologici e para-fisiologici, con i suoi *loca minoris resistentiae* e su questa «personalità clinica», come ogni altro fattore patogeno, incide anche quello disvitaminico.

La conoscenza e l'elaborazione dottrinale di queste relazioni sono il substrato della *vitaminologia clinica*, quale dottrina dei rapporti tra vitamine e organismo umano sano e malato. Tra vitaminologia clinica e vitaminologia sperimentale i passaggi sono indefiniti e fluenti, gli addentellati multipli, la interdipendenza chiara. Però

in dermatologia come altrove, la clinica appare anche nell'ambito della vitaminologia quale istanza superiore, atta a convalidare i dati della sperimentazione sull'animale. E la portata di questi rapporti emerge segnatamente in terapia, e nella constatazione delle cosiddette azioni accessorie delle vitamine. La loro caratteristica fondamentale, di agenti microergici istofili con azione ubiquitaria nell'organismo, è emersa essenzialmente in clinica - e questa è costretta a perseguire con metodi propri, segnatamente, i quesiti del dosaggio vitaminico in condizioni normali e patologiche.

Genuino contenuto clinico, e riferimenti euristici necessari sono propri, per ovvie ragioni, della elencazione nosologica delle sindromi disvitaminosiche: ossia di una *classificazione delle disvitaminosi cutanee*. La concezione di un « sistema vitaminico » quale insieme funzionale si identifica, in clinica, con quella di « equilibrio vitaminico »: sulla scorta di quanto sappiamo per il sistema endocrino, nell'ambito del quale la conseguenza clinica di una disfunzione criptorroica non si manifesta quale semplice iper- o ipofunzione di un determinato organo con secrezione interna, ma concerne l'intero sistema, per un momento di equilibrio, fonte di stati complessi di iper- e ipofunzione endocrina relativi. A prescindere dai reali addentellati che legano il sistema vitaminico agli altri sistemi regolatori dell'organismo (quello criptorroico compreso) clinicamente le carenze vitaminiche determinano condizioni di lesa equilibrio nei confronti delle altre vitamine, e di iper- e ipovitaminosi relative nei riguardi di queste, nell'ambito di quel dato organismo. In questo nesso vanno anche compresi i complicati rapporti di sinergia e di antagonia inter-vitaminica, anch'essi analoghi a quanto conosciamo per gli organi con secrezione interna. Tali rapporti hanno un'importanza fondamentale segnatamente nella terapia vitaminica attuale, condotta abitualmente con vitamine isolate e preparate allo stato di purezza, in dosi talora elevatissime, poichè tale terapia agisce appunto attraverso fenomeni di rottura dell'equilibrio vitaminico esistente nell'organismo curando. Però senza la nozione fondamentale dell'esistenza di un *equilibrio vitaminico* fisiologico in nessun modo potremmo inquadrare in clinica, e segnatamente in dermatologia, le sindromi da carenza vitaminica, o collegate con carenze vitaminiche.

L'equilibrio vitaminico è anche condizione dello stato di *euvitaminosi*, fondamentale momento necessario e implicito dell'eudermia, concetto biologico con chiara rispondenza clinica: è lo stato fisiologico nel quale si trova l'individuo provveduto, attraverso alla alimentazione o per le proprie attività di sintesi e di attivazione, di un fisiologico apporto di tutte le vitamine, in proporzioni adeguate, atte a dare l'equilibrio vitaminico all'organismo. Corollario clinico di importanza fondamentale, segnatamente per l'eudermia, è la nozione che mentre lo stato di *euvitaminosi* è normalmente dato per gli animali che vivono secondo natura, esso rappresenta una condizione più difficile a riscontrarsi nell'uomo «civilizzato». La vita delle collettività umane ha condotto, attraverso il soggiorno in ambienti privi di sole e d'aria pura, e attraverso alle norme dell'alimentazione artificiosa promossa dalla culinaria, a una grave compromissione delle fonti principali di «vitaminizzazione» dell'organismo, e segnatamente dell'organo cutaneo, più direttamente colpito per la mancanza di «esposizione» agli agenti biologici dell'ambiente. Ne deriva la rarità dell'esistenza, nell'uomo, di uno stato di *euvitaminosi* fisiologica, ossia di *euvitaminosi assoluta*. Condizioni di *disvitaminosi* sono dunque normalmente date nell'uomo civilizzato. Ma l'esperienza clinica c'insegna ch'esse sono molto più frequenti dell'evenienza di veri stati patologici, ossia di malattie apprezzabili per carenza vitaminica, e che lo stato di salute clinica può accompagnarsi nell'uomo, e di solito si accompagna, a determinati gradi di *disvitaminosi* cronica. Le sinergie intervitaminiche, e quelle con gli altri sistemi regolatori dell'organismo (microergici in generale, specie quello criptorroidico; quello neurovegetativo, ecc.) attuano momenti di compensazione biologica per cui uno stato di *disvitaminosi* rimane relativo, e non si appalesa necessariamente come stato di sofferenza clinica dell'organismo, ossia come sindrome.

Esiste pertanto, in questi organismi clinicamente sani malgrado il sussistere di relative carenze vitaminiche, uno stato di *euvitaminosi relativa* o clinica. Essa dev'essere concepita nella realtà dei fenomeni biologici quale condizione di *disvitaminosi latente*, nell'ambito della lesa eudermia latente: e quale limite fisiologico, quale soglia delle condizioni di *disvitaminosi* palese. Nel loro

confronto un corollario d'importanza clinica fondamentale è deducibile: esistere in clinica raramente, per i complessi momenti patogenetici e compensatori evocati, stati di ipo- e avitaminosi, e di ipervitaminosi, quali sono luminosamente mostrati dalle ricerche sperimentali negli animali di laboratorio, esistere invece, di regola, nella realtà dei fatti clinici, stati di carenza complessa e con fattori multipli, di deviazione dall'equilibrio e dalle norme vitaminiche, ossia di *disvitaminosi*: se a tale concetto vogliamo ovviamente dare l'accezione più ampia di disturbo dello stato di euvitaminosi, comunque prodotto nell'organismo, da carenze per mancato apporto, o per mancato assorbimento o per alterato metabolismo o per abnormità di soglia e di sinergia (*).

Le disvitaminosi rappresentano comunque, per la clinica, un capitolo più complesso di quanto corrisponda all'armonico edificio della vitaminologia sperimentale. Una distinzione preliminare dev'essere fatta nell'ambito delle sindromi disvitaminosiche cliniche: in dermatologia come nella medicina generale. In un primo gruppo di sindromi i sintomi morbosi debbono essere direttamente, immediatamente e completamente riferiti alla carenza vitaminica. Quest'ultima rappresenta il fattore patogenetico esclusivo, sufficiente e necessario della dermatosi: e la malattia costituisce una sindrome disvitaminica obbligata, una *disvitaminosi vera*. Nella clinica attuale, con le moderne norme di alimentazione mista, il novero di queste sindromi è piccolo, la loro occorrenza rara. I più classici esempi ne sono dati comunque dalle disvitaminosi sperimentali (beri-beri dei piccioni, scorbuto delle cavie, rachitide dei ratti). Accanto a queste sindromi disvitaminosiche obbligate esistono, e sono più frequenti a occorrere in clinica, quadri patologici nei quali la carenza vitaminica viene ad assumere l'importanza di uno degli anelli della catena patogenetica, più o meno complessa, della sindrome stessa. Il fattore disvitaminico è necessario, ma non è sufficiente alla sua estrinsecazione. Questo secondo gruppo comprende, quali *disvitaminosi relative*, alcune tra le più importanti

(*) Originariamente il termine *disvitaminosi* è stato usato (Mancini, Lorenzini) in senso più ristretto, per definire un abnorme assorbimento, e quindi uno stato di carenza, a prescindere da un normale apporto all'organismo di fattori vitaminici.

sindromi cliniche: per esempio, la xeroepiteliosi (quale disvitaminosi A) e le scorbutidi cutanee; e il quadro, particolarmente interessante anche per l'assunto del presente studio, della pellagra umana.

Nelle disvitaminosi relative compete al fattore disvitaminico importanza di momento patogenetico specifico e necessario. In un terzo gruppo di sindromi cliniche invece tale momento rappresenta un'evenienza non necessaria, e non ubiquitaria: la sua azione è presente solo in una determinata proporzione dei relativi casi di malattia. Le sindromi di questo gruppo presentano quadri di dermatosi nosologicamente bene definite nel novero delle sindromi dermatologiche, e nella maggioranza dei casi non è nella loro patogenesi sceverabile un momento disvitaminico. Tale è, per esempio, il caso nelle piodermiti: in talune di esse la patogenesi è scevra da componenti vitaminiche (l'acne disovarica, la foruncolosi dei diabetici, determinate sindromi bollose dei bambini, a tipo epidemico ecc. ecc.), e la patogenesi disendocrina o metabolica o d'altro genere è talora evidente e univoca. Ma in un buon numero di casi di affezioni pustolose della pelle esistono chiare note di disvitaminosi (specialmente per carenza dei fattori liposolubili A e D): senonchè non si potrebbe a tale momento disvitaminico assegnare l'importanza di fattore patogenetico necessario, anche se non sufficiente, in tutti i casi della rispettiva dermatosi. Altrettanto si dica della psoriasi (dove talvolta è stata messa in evidenza una disvitaminosi A + D, o C), e di sindromi dermatologiche che hanno maggiore interesse per il presente studio, e sulle quali ritorneremo: l'eczema e le dermatosi pellagroidi.

In questi casi conviene parlare di *disvitaminosi facollative*, per sottolineare là non necessaria e non ubiquitaria partecipazione del momento vitaminico nella catena patogenetica della dermatosi; e per denotare il rapporto solamente accessorio delle vitamine con il suo nucleo patogenetico, si è anche parlato, per questo terzo gruppo di sindromi, di *paravitaminosi* (Comèl).

In un quadro sinottico pertanto i rapporti tra vitamine e cute possono essere raffigurati, in senso clinico ed euristico, nel modo seguente.

I. EUVITAMINOSI, VERA O CLINICA (eudermia);
II. DERMATOSI DISVITAMINOSICHE:

- 1 *vere* od *obligate*;
- 2 *relative*;
- 3 *facoltative* (paravitaminosi).

L'importanza euristica di una tale classificazione, da me proposta sino dal 1935, consiste essenzialmente nella possibilità di una chiarificazione nosologica e patogenetica delle varie sindromi disvitaminosiche: e come emergerà anche dal testo del presente studio, segnatamente nell'ambito di una differenziazione delle disvitaminosi relative da quelle facoltative, quesito clinico di grande interesse.

La classificazione da noi proposta porta implicita chiarezza nel capitolo, importante ma alquanto confuso, delle cosiddette *disvitaminosi fruste*. Con questa denominazione non precisa si intende qualificare in generale sindromi lievi, non conclamate per sintomatologia, o forme subdole e poco chiaramente sviluppate, o sindromi nelle quali l'appartenenza patogenetica è solo sospettata, in base ai dati dell'osservazione clinica. Evidentemente queste « sindromi fruste » vanno equamente compartite nei tre gruppi di disvitaminosi, e segnatamente in quello delle disvitaminosi relative, e in quello delle disvitaminosi facoltative: a seconda che si tratta di forme lievi o abortive di disvitaminosi vere, o di sindromi riferibili a una disvitaminosi parziale (relativa) o accessoria (facoltativa). Non meno importanti sono i corollari che da una chiara assegnazione clinica derivano alla *terapia vitaminica*: se essa deve essere intesa quale terapia funzionale, di sostituzione e di ripristino di momenti e di funzioni lese. La terapia vitaminica, concepita come profilassi, prevenzione e cura propria, può in generale riassumersi nell'assunto di provvedere a che lo stato di euvitaminosi venga mantenuto garantito o ripristinato nell'organismo; e quando si tenga conto del fatto che l'euvitaminosi è uno dei cardini dell'eudermia, ne emerge chiaro il riferimento per quanto riguarda la dermatologia. Naturalmente nella pratica clinica, a prescindere dalla norma generale dell'opportunità di una vitaminizzazione dell'organo cutaneo quale norma terapeutica fondamentale, è ovvio

che la terapia vitaminica dovrà essere perseguita in modo diverso a secondo del carattere della disvitaminosi. Una terapia univitaminica quale terapia integrale è infatti concepibile solo nelle disvitaminosi vere; in quelle relative, e in modo ancor più evidente in quelle facoltative, il dermatologo dovrà procedere sapendo che con la terapia vitaminica non si esaurisce la cura della dermatosi: e ch'essa dev'essere integrata nel caso delle disvitaminosi relative con i presidi atti a combattere anche gli altri momenti della malattia; mentre nelle disvitaminosi facoltative la cura vitaminica appare quale terapia accessoria, nell'ambito di un ordinato e metodico procedere curativo, dettato dai caratteri fondamentali della sindrome dermatologica.

Anche a questo riguardo le disvitaminosi facoltative assumono, per la particolare complessità dei quesiti terapeutici ch'esse affacciano, uno speciale interesse.

II. - L'Eczema Quale Disvitaminosi Facoltativa

In conformità con quanto s'è succintamente detto a proposito della classificazione delle disvitaminosi cutanee, è clinicamente fondato il concetto della partecipazione di un momento disvitaminico nella patogenesi di talune dermatosi classiche: ma sarebbe altrettanto infondato il concetto di comprendere senz'altro tali dermatosi nelle disvitaminosi cutanee.

Si può citare a questo proposito l'esempio della psoriasi. La sua complessa patogenesi non è oggi compiutamente nota; ma i recenti studi, e l'accurato esame della casistica inducono a ritenere acquisito il fondamento patogenetico metabolico di questa dermatosi, dovuta ad abnorme anabolismo (principalmente nei confronti del ricambio lipidico) associato a turbe del sistema neuro-vegetativo (distonie) e a disturbi delle funzioni metaboliche epatiche (epatosi). Orbene, merita fede la ripetuta osservazione di taluni Autori nordici, che mediante somministrazioni di vitamine liposolubili A e D, e di fattore F (cura con olio di fegato di merluzzo) sono riesciti a ottenere in alcuni casi una remissione soddisfacente e duratura della malattia. La psoriasi è malattia erratica, e le

terapie più varie possono influenzarla, quali terapie « di scossa », in base a stimolazioni microergiche e con azione analoga; e conviene essere cauti nel valutarne i risultati. Inoltre non è concesso, come ancora diremo, attribuire una dermatosi alle disvitaminosi sulla sola scorta dell'effetto terapeutico. Tuttavia è ammissibile che nei casi citati si sia trattato veramente, negli individui psoriasici, di una carenza di fattori A, D ed F: e che tale carenza prendesse parte alla patogenesi della dermatosi, donde l'influenzamento terapeutico, per rottura della catena patogenetica attraverso l'eliminazione dell'anello datovi dalla carenza vitaminica. Ma è ovvio che tale carenza — ammesso ch'essa abbia importanza patogenetica — debba essere interpretata come facoltativa, e la condizione morbosa in quei relativi casi quale una paravitaminosi: il non farlo condurrebbe a un sofisma di falsa generalizzazione. Nei nostri paesi una ipovitaminosi cutanea A-D-F è molto più difficile a riscontrarsi negli individui, e specie negli psoriasici, buoni mangiatori e ottimi assimilatori, date le diete in uso presso di noi e il nostro clima: e in realtà non possediamo osservazioni del genere di quelle degli Autori nordici. E pure la psoriasi è una dermatosi diffusa nelle nostre regioni, e particolarmente diffusa, per l'esperienza nostra, nella regione emiliana, dove abitualmente la dieta è ricca di grassi animali e vegetali, atti a ricoprire il bisogno di vitamine A e D dell'organismo. Questo dimostra l'opportunità di considerare accessoria una carenza vitaminica di tali fattori nella psoriasi, e di ascrivere questa — al caso — alle disvitaminosi facoltative. È probabile che nella psoriasi la carenza di fattori liposolubili possa agire in senso dannoso nei riguardi delle funzioni metaboliche epatiche, favorendo pertanto la genesi propria della dermatosi. Ma si tratta di ipotesi euristiche, e sarà opportuno che, accanto all'osservazione clinica un'indagine appropriata meglio ci istruisca sui possibili rapporti tra psoriasi e vitamine (*). Infatti conviene opporre un motivato riserbo a trarre concetti di appartenenza alle disvitaminosi di determinati disturbi, in base

(*) A sostegno della concezione di un momento epatosico nella patogenesi della psoriasi può essere citata l'osservazione ripetutamente fatta nella nostra casistica, di una favorevole influenza sulla dermatosi di notevoli dosi di vitamina C, senza che naturalmente si debba parlare della psoriasi come di una disvitaminosi C (v. par. IV. di questo studio).

all'osservazione dell'azione benefica delle vitamine, anche se l'effetto terapeutico è convincente. Le vitamine sono fattori istofili, e accanto alla loro azione propria - o effetto *idiovitaminico* - esplicata nell'ambito del sistema microergico vitaminico e del relativo equilibrio, possiedono un'azione generica, attivatrice e stimolatrice delle fondamentali funzioni cellulari, e segnatamente di quelle del metabolismo.

Giova citare a questo proposito, per l'assunto di questo paragrafo, l'esempio della vitamina C. Il suo uso in dermatologia è molto esteso, ed è fondato su non dubbi dati di osservazione clinica. E pure le disvitaminosi cutanee C sono - a cominciare da quella vera, lo scorbuto - piuttosto rare. Ma noi traggiamo vantaggi terapeutici innegabili dall'impiego dell'acido ascorbico anche in assenza di scorbuto e di scorbutidi. L'azione dell'acido ascorbico è clinicamente, una segnalatissima azione « ricostituente », specie nei mesi primaverili, e non a torto attribuiamo a carenza di fattore C gli stati di depressione fisica quali sogliono manifestarsi alla fine della stagione critica per l'apporto di vitamine, l'inverno (com'è noto, viene spesso attribuita a carenza di vitamina C la cosiddetta « stanchezza primaverile », la *Frühjahrsmüdigkeit* degli autori tedeschi). E chi ha pratica di terapia vitaminica sa quanto giovino le somministrazioni di acido ascorbico in dermatosi che si accompagnino a deficiente appetito: non è una novità quanto è stato anche di recente rilevato (Mouriquaud) che la vitamina C potrebbe essere chiamata « vitamina dell'appetito » (*). È probabile che le segnalate azioni epatofile, oltre a quelle istofile generiche, dell'acido ascorbico, abbiano importanza a questo riguardo. E tra di esse ha interesse considerare quella favorevole dell'uricolisi epatica. Vi si basano le pratiche terapeutiche moderne di somministrazione d'acido ascorbico nella cura della diatesi uratica. La favorevole influenza della vitamina C nelle manifestazioni cutanee di tali diatesi è innegabile (**), e segnatamente lo è nella cura degli eczemi uratici. Ecco dunque che anche questa importante e proteiforme categoria di dermatosi - gli eczemi - si affac-

(*) COMÈL, *Conferenza*, I. V. I, 1942.

(**) COMÈL, *Prurigo uratica*, « Giorn. ital. Dermatol. », 1937.

cia nell'arengo delle disvitaminosi. Ma, per restare nell'esempio degli eczemi uratici, sarebbe un sofisma attribuirli alle disvitaminosi. L'azione della vitamina C è da concepire in questi casi come un'attività « farmacoterapica » biologica dell'acido ascorbico all'infuori dell'esistenza di una carenza effettiva di vitamina C nell'organismo, attraverso la provocazione, a scopo terapeutico, di un'ipervitaminosi C relativa e transitoria, per ottenere la soglia dell'azione uricolitica. Il rapporto è dunque solo indiretto, e la patogenesi fondamentale dell'eczema è, anche negli eczemi uratici, quella data dalla peculiare allergia eczematigena.

Non vale a diminuire le restrizioni poste alla assegnazione di una dermatosi alle disvitaminosi il concetto della reale influenza preventiva della vitaminizzazione, anche nei riguardi dell'eczema. È un dato di esperienza clinica, ed è un corollario logico della dottrina biologica della vitaminologia (cfr. Margaria) (*) il concetto dell'azione generale sulla salute dell'individuo dell'euvitaminosi: e come è probabile che le più varie categorie di malattie (a cominciare da quelle infettive) conoscerebbero una reale ingente diminuzione se le collettività fossero fisiologicamente « vitaminizzate », così è probabile che anche l'insorgenza di stati allergici, e tra di essi di quelli eczematigeni, ne verrebbe positivamente influenzata. Anche qui si tratta di un'azione istofila generica, e della generica, anche se fondamentale importanza dell'euvitaminosi per l'eudermia. Ma a prescindere da queste condizioni generiche di influenza istofila microergica, esistono in realtà categorie di eczemi nei quali uno stato di disvitaminosi può essere messo in evidenza, e concepito quale fattore facoltativo nell'ambito della patogenesi della dermatosi.

A questo proposito posso riferirmi ai miei studi personali sull'azione della vitamina D nell'eczema. Le sindromi di disvitaminosi D sono in realtà quelle più povere di sintomi cutanei, quantunque la cute abbia, com'è noto, stretti rapporti fisiologici con la formazione e attivazione della vitamina stessa (dall'ergosterolo irradiato). I rapporti fondamentali, con riferimento clinico, tra vitamina D ed eudermia sono basati sull'azione fisiologica principale, modera-

(*) « Riv. di Ter. », 1941.

**CONDIZIONI DI
DISVITAMINOSI
ECC.**

trice del metabolismo del calcio, della vitamina D (vitamina calciofissatrice). È noto come in assenza di fattore D (nell'uomo sono fisiologicamente attivi specialmente i fattori D_2 e D_3) il bilancio del calcio diventi negativo. Invece in casi di ipervitaminosi D e di ergosterismo si avverano fenomeni di deposizione in eccesso di sali di calcio nei tessuti. Questi fatti hanno particolare interesse per l'eudermia, dati i rapporti tra contenuto di cationi della cute, e reattività flogogena e allergia cutanea. Queste appaiono diminuire in rapporto inverso col contenuto di cationi alcalini della cute, e aumentare in rapporto diretto col prevalere su quei cationi degli ioni di sodio e potassio. Un eventuale disturbo vitaminico dato da carenza di fattore D appare pertanto atto ad agire quale fattore patogeno nella produzione di fenomeni dermatitici e di allergia cutanea, attraverso una ripercussione della disvitaminosi sul metabolismo del calcio. Le nostre ricerche sui rapporti fra vitamina D ed eczema si sono appunto basate sull'affinità dei suoi momenti patogenetici con quelli dell'allergia, e sui dati dell'empiria terapeutica, che spesso ricorre a somministrazioni di vitamina D nella cura dell'eczema, e talora con particolare benefico risultato.

L'azione della vitamina D fu da noi studiata in due gruppi di malati di eczema (*). In un primo gruppo i malati furono scelti fra i casi di eczema « idiopatico » o « criptogenetico », ossia con esclusione dei casi dove si poteva ammettere l'intervento, nella genesi della dermatosi, di fattori esogeni (eczema professionale, e da agenti esterni, chimici, parassitari ecc.). In questi malati, sottoposti a un periodo di osservazione con somministrazioni sperimentali di vitamina D quale unico fattore terapeutico, vennero in pari tempo indagate le eventuali variazioni del metabolismo del calcio. I risultati ottenuti furono notevoli, nei riguardi clinici e in quelli terapeutici. La somministrazione di vitamina D (nella dose giornaliera di 5000 U. I. di fattore D_2 in veicolo colloidale, per via intramuscolare) influi in modo cospicuo sul decorso clinico della dermatosi, determinando una favorevole regressione in assenza di altre terapie. Segnatamente fu osservata una precoce influenza

(*) COMÈL, Vannini, Brescia, 1938.

sui fenomeni di essudazione e di infiltrazione propri dei focolai di eczema acuto e subacuto. Meno evidente e meno rapida fu l'azione sui fenomeni vascolari di iperemia del focolaio morboso. Migliorarono in pari tempo le condizioni generali del malato: con aumento di benessere, di appetito, di peso. Mancarono ricadute e recrudescenze del male, durante il periodo d'osservazione. Non furono constatati fenomeni clinici riferibili a intolleranza o a ipervitaminosi D.

Le somministrazioni di vitamina D furono accompagnate da notevoli variazioni della calcemia: in generale il contenuto di calcio del sangue aumentò, e si raggiunsero spesso valori chiaramente ipercalcemici, più facili a constatarsi nei soggetti adolescenti e giovani. Una ripercussione non meno notevole fu osservata sull'andamento globale del bilancio del calcio. Questo si presentò, indagato prima dell'inizio delle somministrazioni di vitamina D, normale in uno solo dei numerosi casi costituenti il gruppo dei malati in esame. Negli altri casi il metabolismo del calcio non era in equilibrio, ma lo squilibrio non era univoco: nella maggioranza dei casi esso si presentava sensibilmente negativo, con un *deficit* cospicuo per l'organismo. In un numero minore di casi il bilancio era positivo, e in questi la somministrazione della vitamina D provocò di norma un'accentuazione del fenomeno, già presente, di ritenzione del calcio nell'organismo. Invece nei casi con bilancio negativo si ottenne un compenso funzionale dell'eccesso di eliminazione: il bilancio divenne normale, o si stabilì una positività, con ritenzione di calcio. I relativi processi di metabolismo non sempre decorsero con andamento uniforme: e ha interesse l'osservazione dell'evenienza, durante il tempo delle somministrazioni di vitamina D, di periodi di eliminazione in forte eccesso di sali di calcio con le feci e con le urine (« crisi » urinarie di calcio). Un altro fenomeno di un certo interesse, nei riguardi delle modalità d'azione della vitamina D, è la constatazione di una maggiore influenza esercitata dalla vitamina D sull'eliminazione renale del calcio in confronto alla frazione enterotropa di esso.

I fatti osservati devono essere interpretati nell'ambito di un'influenza della vitamina D sull'andamento dell'eczema in assenza di una disvitaminosi D classica, che non esisteva nei malati in

istudio. È da notare che l'azione terapeutica, evidente, della vitamina D si manifestò in modo indifferente nei casi con bilancio del calcio inizialmente positivo, e in quelli con bilancio inizialmente negativo: e nessun rapporto si potè constatare tra azione terapeutica vitaminica e calcemia iniziale. Clinicamente non può, in ogni caso, essere trascurata, e non valutata nei riguardi patogenetici, l'importanza del reperto di frequenti anomalie nel metabolismo del calcio nell'eczema, segnatamente in senso negativo: e in questo nesso deve essere valutata l'azione ripristinatrice della norma metabolica per opera della vitamina D. Tale ripristino, e l'aumento della calcemia, se raffrontati con il regredire della dermatosi, danno valore patogenetico al disturbo metabolico per la lesa eudermia, e al prevalere degli ioni calcici per il risolversi dei relativi fenomeni eczematosi. Il nesso sarebbe dato appunto dal rapporto ammesso tra i fattori di aumentata reattività flogogena, allergica ed essudativa cutanea e una diminuita concentrazione di cationi alcalino-terrosi nella cute. L'azione in questo senso della vitamina D, calciofissatrice, è probabilmente da ricercare qui nella sua proprietà di determinare un aumento del calcio dei tessuti, attraverso una positività del metabolismo del calcio, e un maggiore apporto appalesato dall'ipercalcemia - compensatrice nei casi con metabolismo iniziale negativo, in ogni caso biologicamente atta a modificare il « terreno » dell'allergia eczematigena, comunque agendo in senso contrario ai fattori della depauperazione del calcio. Che fenomeni regolatori complessi debbano essere in azione (meritevoli di più ampia indagine), è indicato sia dall'evenienza di periodi di eliminazione « critica » di calcio, sia dalla maggiore entità della modificazione della frazione eliminatoria urotropa in confronto a quella enterotropa.

È comunque permesso dedurre dalle osservazioni fatte l'importanza dell'azione vitaminica del fattore D sul metabolismo del calcio, quale momento atto a modificare le condizioni istogene della cute malata in senso antiflogistico e antiallergico, attraverso una maggiore disponibilità di sali di calcio. Non è invece consentito pensare che l'intera influenza della vitamina D sul decorso della dermatosi debba essere contenuta nell'azione calciofissatrice. Che fenomeni più complessi, con carattere istogeno, debbano intervenire, è del

resto emerso anche dalle ricerche eseguite in un secondo gruppo di malati. In questo è stato indagato, accanto alle modificazioni della calcemia e al bilancio del calcio, anche l'andamento del contenuto d'acido lattico del sangue.

Da questo si può trarre un indizio sull'andamento dei processi metabolici, e specie di quelli catabolici. Nei soggetti eczematosi di questo secondo gruppo l'abituale aumento della calcemia, per le somministrazioni di vitamina D, si accompagnò a una notevole diminuzione del contenuto d'acido lattico del sangue, mentre l'andamento clinico dei focolai di eczema dava a notare il costante progressivo miglioramento osservato nel precedente gruppo di malati. Si poté inoltre osservare che l'influenza dell'azione vitaminica si estendeva anche a casi di eczema clinicamente da collocare tra quelli con etiologia esogena; così ne furono influenzati casi di eczema professionale.

Quanto alle variazioni constatate nel contenuto d'acido lattico del sangue, si può pensare ad ammettere l'evenienza di favoriti processi di combustione, con ossidazione di taluni metaboliti sino agli stadii ultimi. Se quest'ipotesi è corretta l'azione vitaminica esplicherebbe nei soggetti trattati un'azione eccitatrice del metabolismo cellulare, e in questo senso verrebbe individuata, almeno per un lato, la sua attività istofila. Naturalmente si può anche ammettere che l'azione metabolica sia stata esercitata in via immediata da altri fattori vitaminici sinergici, o da altri fattori microergici sinergici con la vitamina D (complesso B ed enzimi sinergici?). Ad azioni sinergiche accennerebbero anche i risultati di una terza serie di ricerche, con un ulteriore gruppo di malati d'eczema: in esse si procedette a somministrare, invece della sola vitamina D, una miscela equipollente di vitamina A + D (5000 U. I. per via orale, in veicolo oleoso). I risultati furono gli stessi, per quanto riguarda i dati clinici, e quelli sull'andamento della calcemia e del contenuto d'acido lattico del sangue, di quelli precedentemente ottenuti nei malati trattati con la sola vitamina D per via parenterale. Se ne vorrebbe trarre un appoggio alla concezione di un'azione anche indiretta, generale delle vitamine quali fattori istofili eudermici.

Clinicamente è stato anche possibile, data la numerosa casistica seguita, di rilevare alcune differenze nell'azione terapeutica della

vitamina D nell'eczema. Essa fu diversa a seconda dell'età: i migliori risultati si ottennero nell'età giovanile, e segnatamente negli eczemi degli adolescenti. I soggetti giovani, in età anteriore alla fine dello accrescimento scheletrico, reagirono più precocemente, più intensamente, e in modo più radicale. È probabile che questa differenza debba essere messa in rapporto con le diverse sinergie microergiche dell'età giovanile in confronto a quella matura (influenze vitaminiche-endocrine), specialmente nei confronti del metabolismo minerale (calcio e fosforo, substrati dell'azione della vitamina D).

Il quesito di una differenziazione del bisogno di talune vitamine secondo l'età è uno dei più attraenti della vitaminologia, in rapporto ai problemi della « vitaminizzazione fisiologica » dell'organismo, diversi non solo a seconda della costituzione, ma anche dell'età.

Interessante è anche che nelle ricerche riferite non fu possibile di scorgere una notevole differenza tra eczema idiopatico ed eczema esogeno (per esempio, l'eczema professionale). Invece notevole fu il comportamento di casi d'eczema nei quali conveniva clinicamente ammettere l'esistenza, nell'organismo, di note disendocrine (ovariche, tiroidee, ipofisarie). In questi casi si ottennero i risultati meno favorevoli con le somministrazioni di vitamina D, e di miscela A + D. È ovvio interpretare questa discrepanza attraverso le correlazioni endocrine-vitaminiche. Nei riguardi clinici hanno, ancora, interesse taluni corollari: per esempio quello della maggiore efficacia della vitamina D se somministrata assieme a notevoli dosi di calcio (gluconato, per via endovenosa). Constatazione ovvia, e conforme a quanto sappiamo sulle modalità d'azione della vitamina D. Inoltre si poté constatare, in soggetti che lasciando la Clinica « guariti » sospendevano bruscamente l'uso della vitamina, l'evenienza di ricadute. La ripresa del processo morboso sta a indicare il ripristino dei processi abnormi, vuoi del metabolismo minerale, vuoi dei meno chiari fenomeni istogeni. La terapia vitaminica appare in questo senso, come generalmente la terapia microergica, in luce di terapia « sostitutiva » e « correttiva », atta a modificare in senso compensativo le deviazioni patologiche solo sub condizione, quanto alla durata del compenso, in rapporto alle meiotragie proprie dell'organismo malato.

In questo nesso e, come si dirà nella discussione clinica del presente studio (par. IV), nei riguardi dei probabili stati di carenze vitaminiche « subordinate », possono essere succintamente riferiti anche i risultati da noi ottenuti in una serie di ricerche sui rapporti tra eczema e vitamine B. È noto che le vitamine del complesso gruppo microergico B sono state ripetutamente messe in rapporto con alterazioni cutanee. A prescindere dal fattore antipellagroso, sulla cui azione la conferma clinica ha apportato notevoli contributi (v. sotto), in base ai risultati delle ricerche sperimentali si è parlato del fattore B₂ come di una « vitamina antidermatitica »: l'avitaminosi sperimentale B₂ dà luogo negli animali di laboratorio a un quadro di dermatosi che ha notevole somiglianza con la dermatite seborroide dell'uomo. Successivamente un quadro di dermatite seborroide con esito in eritrodermia fu ottenuto nei ratti anche con diete normali per i fattori del gruppo B (fattore B₂ compreso), e la sindrome è stata attribuita alla carenza di un fattore H. Tuttavia non sono stati meglio chiariti i rapporti tra questa disvitaminosi H e le vitamine del gruppo B. La sostanza H, presente nel fegato, nel rene, nel lievito, nelle patate, e in piccole quantità negli ortaggi e nel latte, è contenuta in minore concentrazione nel latte di donna in confronto a quello di vacca. A questo riguardo si è pensato a mettere in rapporto la dermatite disvitaminosica seborroide sperimentale con l'eczema dei lattanti: ammettendosi tuttavia l'importanza patogenetica del contenuto abbondante dei lipidi del latte; per tal modo verrebbe a trattarsi di una disvitaminosi relativa, secondo la classificazione più sopra data delle dermatosi disvitaminiche. La clinica non ha finora confermato, in base all'esperienza, l'importanza patogenetica del fattore B₂ e di quello H per la lesa eudermia: nè quali momenti di disvitaminosi vere, nè quali momenti di disvitaminosi relative.

Con il ricambio dei lipidi sono stati sovente messi in rapporto, in base all'osservazione clinica, oltre all'eczema dei lattanti, anche quelli dei bambini, che con esso hanno diverse affinità sintomatologiche. La dieta agirebbe in questi casi per una sua viziata composizione quantitativa e qualitativa, per la quale verrebbero somministrate all'organismo infantile, con l'alimentazione normale, quantità eccessive di lipidi. Ne deriverebbe una ipersensibilità

dell'organismo per i lipidi stessi, o per i loro composti del ricambio intermedio: con formazione, comunque, dell'allergia eczematigena. Che i momenti della relativa patogenesi debbano essere complessi, come generalmente nella genesi dell'eczema, è indicato dal fatto che l'eczema colpisce appena un'esigua minoranza dei lattanti al seno, di quelli alimentati artificialmente, e dei bambini nutriti con il presumibile eccesso di lipidi. Nè la dieta ipolipidica, spesso favorevole, è sempre in grado di rompere la catena patogenetica della lesa eudermia.

In una nostra serie di ricerche si è studiata l'influenza del complesso vitaminico B, associato a una dieta rigorosamente ipolipidica, nell'eczema infantile. La dieta era composta di latte scremato, biscotti, grissini, zuppa di farine, frutta fresca. I soggetti erano rappresentati da bambini dell'età da 1-3 anni, affetti da eczema diffuso al volto e agli arti, con focolai umidi gementi o eritemato-infiltrativi, alle volte con fatti di impetiginazione. La dose di complesso B somministrata era pari alla dose di vitamina B fisiologica per l'adulto. Nei pazienti non fu naturalmente attuata alcuna terapia interna all'infuori della cennata somministrazione, e della dieta; esternamente furono usati impacchi e unguenti lenitivi (impacchi borici, crema con lanolina).

Anche in questa serie di ricerche ottenemmo il risultato, clinicamente interessante, di una favorevole influenza delle somministrazioni vitaminiche associate alla dieta ipolipidica, con decorso rapido e non complicato della malattia. I focolai non si estesero ulteriormente, e diedero a notare una precoce tendenza all'essiccamento, e alla risoluzione dei fatti infiltrativi. Tale risoluzione apparve, nei riguardi dell'esperienza clinica, singolarmente sollecita. Maggiore resistenza diedero invece a notare i focolai umidi gementi: con tardo instaurarsi, ma soddisfacente decorso della successiva regressione. Comunque, con la terapia dietetica-vitaminica tenuta nei modi suddetti fummo in grado di ottenere la completa risoluzione dei focolai di eczema in un tempo notevolmente inferiore, nella maggioranza dei numerosi casi studiati, e di pari durata negli altri, in confronto a quanto generalmente si ottiene con cure interne ed esterne energiche, quali le cure proteinoterapiche e gli unguenti. Anche in questa serie di ricerche emergeva un dato di interesse particolare, il precoce notevole beneficio dello stato generale dei

piccoli pazienti. Con perfetta tolleranza sia delle somministrazioni di vitamina B che della dieta (tenuta nei confronti energetici in misura equivalente alla solita dieta ospedaliera) già nella seconda settimana di cura i bambini aumentavano di peso, dimostrandosi quindi innanzi in condizioni floride di nutrizione. Questo fatto va rilevato in modo particolare, perchè, com'è noto, la dieta ipolipidica è stata spesso consigliata nell'eczema dei bambini anche quale rimedio atto a ovviare a una presunta « iperalimentazione » globale dei pazienti, abitualmente da considerare come sovralimentati. L'importanza di fattori qualitativi accanto a quelli quantitativi sembra emergere in modo chiaro da questi dati.

Nella loro interpretazione, poichè i risultati ottenuti sono sensibilmente superiori a quelli che si ottengono con la sola dieta ipolipidica, è concesso di vedere nel complesso vitaminico B un fattore parimenti importante, o dirimente. Gli esami eseguiti (ematologici ecc.) non sono in grado di chiarire un'eventuale azione specifica della vitamina B: e permettono di pensare a un'azione generica istofila, esercitata dai fattori vitaminici del complesso B sul metabolismo cellulare, da considerarsi costituzionalmente torpido nei soggetti in questione.

Certo in assenza di segni clinici o di indici biochimici di una sindrome di avitaminosi o di ipovitaminosi B non sarebbe consentito, in base alle ricerche eseguite, e ai risultati ottenuti, attribuire all'eczema acuto dei bambini, anche nella serie di casi da noi positivamente influenzati, il significato di una disvitaminosi B, nè assoluta o vera, nè relativa. Essi permettono comunque, data l'univocità dei dati ottenuti in una serie importante di casi, di affacciare l'ipotesi dell'esistenza, nei pazienti studiati, di una carenza facoltativa di vitamine B, in rapporto agli altri momenti patogenetici dell'eczema, e di pensare anche in questi casi all'esistenza di uno stato di paravitaminosi. Ma un'assegnazione definitiva, e una chiarificazione patogenetica completa dovrebbero anche qui aver luogo attraverso una indagine sperimentale e quantitativa della carenza, in sè o nei riguardi dei suoi rapporti istogeni: specie nei riguardi di una più fine differenziazione tra le condizioni di disvitaminosi facoltativa e gli stati di carenza « subordinata », conformemente a quanto si dice nella discussione clinica del presente studio (par. IV).

III. - CARENZE VITAMINICHE FACOLTATIVE
E DERMATOSI PELLAGROIDI

L'attuale situazione dell'alimentazione umana presenta in molti paesi europei particolari possibilità di carenze alimentari quantitative e qualitative, e però speciali possibilità d'insorgenza di lesa eudermia metabolica, con quadri disvitaminosici. Tra di essi si impongono alla nostra attenzione le sindromi di disvitaminosi cutanea da includere nel gruppo che ha per prototipo la *pellagra*. Mentre la precedente guerra mondiale (1914-18) ebbe per effetto, attraverso la diffusione di abitudini alimentari più variate, e di diete meno povere di carne, di provocare la scomparsa in Italia della *pellagra* nelle zone di sua presenza endemica (pianura veneta ecc.), l'attuale conflitto ha agito finora in senso inverso. Particolare interesse ha la comparsa della *pellagra* in zone europee tradizionalmente benestanti, dove la popolazione fruiva di diete ricche e varie, ed è ora esposta a privazioni non comuni. Così di recente sono stati riferiti casi tipici di *pellagra* in Francia, Belgio, Danimarca, ed è interessante notare la loro evenienza non nelle campagne solamente, ma anche nelle grandi città (Parigi, Bruxelles ecc.). Nei riguardi dell'Italia, è del pari interessante notare la sua comparsa in regioni dove l'alimentazione era abitualmente ricca di grassi e di carni. Così per riferirmi all'esperienza della nostra Clinica, abbiamo avuto occasione di osservare nella primavera scorsa una serie di casi di sindromi pellagrose in individui pertinenti alla regione modenese (*). Accanto a questa ripresa delle sindromi pellagrose tipiche ha interesse dermatologico la comparsa di dermatosi racchiudibili in quadri nosologici classici privi della sintomatologia cutanea della *pellagra*, ma distinti per l'insorgenza stagionale, per l'inizio o la riacutizzazione annuale primaverile, e per affinità patogenetiche con le dermatosi pellagrose. Nei riguardi clinici non si può parlare, in queste sindromi, di forme « fruste » di *pellagra*, ossia di casi pellagrosi lievi con sintomi cutanei scarsi; e nemmeno si tratta di quei casi di eritema pellagroso che comunque

(*) Cfr. VINCENZI, in *Anthologica, Santorianum*, 1945.

devono essere inclusi nella pellagra vera, come si accenna più sotto, e non meritano la qualifica errata di eritemi « pellagroidi ». Appare invece legittimo, come si dirà, riservare questo appellativo alle sindromi ora citate, poichè in esse è possibile scorgere un addentellato patogenetico accessorio con i momenti disvitaminici e con gli altri momenti genetici propri della *pellagra vera*. Questa rappresenta, com'è noto, nella sua forma conclamata una dermatosi *sui generis*, bene definita quale sindrome cronica, con riacutizzazioni stagionali, o quale dermatosi acuta e subacuta recidivante, con recidive periodiche stagionali. È del pari noto che la pellagra presenta, accanto ai disturbi cutanei, turbe nervose, digestive, del ricambio. Dov'è diffusa offre a considerare una sintomatologia univoca nelle varie razze, e predilige le popolazioni povere, specie quelle rurali; l'appellativo di « maladie de misère » ha una piena realtà clinica anche nell'ondeggiare delle varie dottrine patogenetiche, e l'esperienza fatta nella passata e nella presente guerra mondiale lo conferma. Sappiamo che la dermatosi suole manifestarsi in primavera, ed è spesso preceduta da un periodo prodromico di malessere generale del soggetto. Con la comparsa della dermatosi si accentuano i disturbi, di solito già manifesti, dell'apparato gastro-enterico, e si appalesano in grado diverso turbe psichiche e nervose.

La manifestazione cutanea iniziale e fondamentale è data dal tipico eritema pellagroso, con la sintomatologia nota. Precocemente di solito la lesa eudermia infiammatoria si complica per la comparsa di fenomeni edematigeni (flittene), pigmentari, discheratosici, emorragici, distrofici (fino a fatti gangrenosi), atrofici. Ne derivano, com'è noto, quadri clinici di una certa diversità, ma comunque non atti a confondere la tipicità della *dermatosi pellagrosa*: in essa il tripode sintomatologico essenziale è dato dall'eritema, dalla dismelanosi, dalla discheratosi. La lesa eudermia assume pertanto il carattere dell'epiteliosi, ed è interessante notarne il concatenamento con le turbe dell'altro grande organo ectodermico, il sistema nervoso centrale.

Com'è noto, i fatti cutanei possono, nella pellagra, essere soverchiati dai disturbi nervosi e gastro-enterici, e alle volte possono essere silenti, e si parla di una pellagra *sine pellagra*, per la pre-

senza del corteo, discretamente caratteristico per i dati di insorgenza e decorso, dei sintomi extracutanei. Altre volte la pellagra, pur essendo per tali sintomi conclamata, può limitarsi al quadro del tipico *eritema pellagroso* localizzato, come tutti i focolai pellagrosi, nella loro pur diversa fisionomia clinica, nelle parti cutanee abitualmente esposte alla luce del sole (mani, avambracci, faccia, collo, nuca, regione sternale, dorso del piede, gambe: con distribuzione diversa a seconda del differente modo di « esporsi » dei vari individui, per uso o non uso di cappelli, calzature ecc.).

È anche noto essere l'esposizione alla luce solare primaverile uno dei momenti necessari per l'insorgenza della pellagra. Questa si risolve quale dermatosi, nella maggior parte dei casi iniziali, in modo totale nel corso dell'estate e dell'autunno, spesso anche senza una sufficiente terapia: ma nella forma cronica la regressione o la frequente evoluzione distrofica dei focolai di lesa eudermia si possono prolungare nelle successive recidive primaverili, mentre permangono e si accentuano i disturbi extracutanei, e segnatamente quelli nervosi. Nella pellagra inveterata, malattia generale grave, predominano oltre alle turbe nervose quelle a carico dell'apparato digerente e del ricambio.

È stato, e tuttora viene da taluni autori distinto dalla *pellagra conclamata*, con la denominazione di *eritema pellagroide*, un quadro sintomatologico e istopatologico cutaneo che altro non rappresenta in realtà se non l'arresto della sindrome pellagrosa vera alla fase eritematosa.

In nessun modo può infatti quest'eritema cosiddetto pellagroide essere differenziato dall'eritema pellagroso: nè per i dati tipici della lesa eudermia infiammatoria, con note discheratosiche, con tendenza a fatti distrofici, nè per il decorso e le localizzazioni, nè per i dati dell'influenza stagionale, dell'esposizione alla luce, e così via. Tutti i dati clinici affermano essere l'eritema cosiddetto pellagroide solo una sindrome pellagrosa vera, meno intensa (le cosiddette « forme fruste », con manifestazioni extracutanee, segnatamente nervose, rudimentali). Lo studio clinico degli eritemi cosiddetti pellagroidi (*), confermando l'identità nosologica con la pel-

(*) MONTANARO, « Giorn. ital. Dermatol. », 1939, fasc. II.

lagra vera, fa ritenere clinicamente corretto abolire la denominazione di eritema pellagroide. Le *dermatosi pellagrose* vengono perciò a presentare, nella realtà clinica, le due sindromi:

- 1) *pellagra conclamata* (dermatosi pellagrosa completa, associata a quadri extracutanei più o meno intensi);
- 2) *eritema pellagroso* (dermatosi pellagrosa mite, con o senza partecipazione di sintomi extracutanei).

Ambedue queste sindromi sono comprese nella *pellagra vera*. Lo conferma l'identità patogenetica. A prescindere dalle varie concezioni valutative e interpretative, è assodata la nozione antica dell'importanza di una dieta quantitativamente e qualitativamente deficiente: nel suo ambito le deficienze quantitative (alimentazione misera) e qualitative generiche (dieta monotona, povertà di proteine animali ecc.) sembrano avere importanza accessoria. Fondamentale è la carenza vitaminica, e nel suo ambito necessaria è la deficienza (assoluta o relativa) del fattore antipellagroso rappresentato dall'amide dell'acido nicotinico. È noto come la somministrazione di acido nicotinico sia in grado di addurre una guarigione soddisfacente e rapida della pellagra, e parimenti degli eritemi cosiddetti pellagroidi (*).

Ma la carenza vitaminica di fattore antipellagroso (acido nicotinico) non esaurisce comunque, nemmeno accanto alle deficienze dietetiche quantitative, la patogenesi della pellagra. Com'è noto, nei riguardi extradietetici sono fattori patogenetici necessari la sensibilità cutanea alla luce solare, e le turbe gastro-enteriche (gastro-enterite cronica, associata a disturbi epatosici del ricambio). Per quanto non sia nota l'intima genesi della sensibilità alla luce propria della lesa eudermia pellagrosa, sembra spettare la maggiore importanza all'azione dei raggi ultravioletti (atti a provocare sperimentalmente un'acutizzazione della sindrome). Nei disturbi gastro-enterici è caratteristico il catarro cronico dei bevitori, e l'etilismo è quasi obbligatorio nella pellagra conclamata degli adulti, ed è sintoma importante nell'anamnesi delle forme fruste. Argomento aperto è se l'etilismo provochi anche disturbi epatici capaci di fungere quale momento pellagrogeno. Anche la gastro-enterite

(*) v. FRONTALI, « Conferenza I. I. V. », 1942.

appare agire essenzialmente quale momento tossigeno (iperxantoproteinemia ecc., forse testimonio anche di deficiente pessi epatica). Ma lo stesso momento pellagrogeno dietetico non sembra esaurirsi nella deficienza globale della dieta, e nella carenza di acido nicotinico. Addentellati patogenetici complessi appaiono intercedere tra il fattore pellagroso proprio (carenza nicotinica), e altri fattori vitaminici. Così si sono potuti guarire una serie di casi di pellagra e di eritemi pellagrosi mediante somministrazioni di notevole dosi di vitamina D (*). Ed è probabile che quest'azione della vitamina D si espliciti attraverso fenomeni di correlazione vitaminica, potendosi, per esempio, ammettere, in via euristica, che forti dosi di fattore D sieno capaci di innalzare notevolmente la soglia di carenza del fattore antipellagroso, determinando così l'azione terapeutica e l'effetto profilattico. Gli effetti negativi di preparati polivitaminici, e delle somministrazioni di singole vitamine (A, B₂, C, Frontali) non contraddicono a tale ipotesi. Del resto in recenti osservazioni di Autori tedeschi e rumeni si sono ottenuti benefici risultati, nella cura della pellagra, con la somministrazione di notevoli dosi di vitamina C. L'azione di questa, e della vitamina D₂, possono anche essere interpretate con l'influenza da entrambe esercitata sul tono capillare, dalla C sulle funzioni pessiche epatiche, dalla D₂ quale fattore atto a inibire la tendenza flogogena della lesa eudermia; tutti fenomeni interessati nella genesi della dermatite pellagrosa. L'attività terapeutica di queste vitamine, che non sono il fattore antipellagroso, pure rappresentando momenti curativi della pellagra, va anche interpretata in connessione con il problema degli « stati subordinati » di carenza vitaminica, ai quali si accenna in sede di discussione come importante corollario clinico, in tema di disvitaminosi facoltative e nell'intento di una sceverazione più fine dell'intervento di momenti disvitaminici in sede patogenetica. La pellagra appare comunque doversi inquadrare (compresi gli eritemi pellagrosi, falsamente detti pellagroidi), nelle disvitaminosi cutanee relative, secondo la classificazione delle dermatosi disvitaminosiche da me proposta, e più sopra brevemente discussa. Accanto al momento disvitaminico, necessario, ma non sufficiente

(*) MONTANARO, loc. cit. e « Boll. Soc. Med. Chir. », Modena, 1941, n. 1-2.

nella genesi della pellagra, i momenti non vitaminici sono appunto dati dalla sensibilità alla luce e dalla tossicosi gastro-enterica e probabilmente epatogena. La lesa eudermia pellagrosa viene pertanto ad assumere quale disvitaminosi relativa, una complessa veste disvitaminica e dismetabolica, e tale complessità è resa maggiore dai cennati (e probabilmente da altri ancora) rapporti di interazione vitaminica, nella catena patogenetica pellagrosa, atti a fare emergere stati propri di disvitaminosi subordinata e coordinata. Una loro migliore conoscenza sarà utile non solo per chiarire taluni quesiti sulla genesi, terapia e profilassi della pellagra, e in ispecie i limiti (non da tutti ammesso quali integrali) dell'importanza dell'acido nicotinico; ma anche per definire meglio confini e rapporti nosologici, nell'ambito di una considerazione funzionale delle dermatosi pellagrose proprie e di sindromi cutanee che appaiono collegate, ma non integralmente, con il corredo patogenetico della pellagra.

Talune sindromi cliniche, più sotto brevemente elencate, evocano infatti, per determinate note anamnestiche e per i rilievi obbiettivi della dermatosi, una parentela genetica se non sintomatologica con la pellagra. Si tratta di disturbi cutanei con insorgenza stagionale (primaverile), con ricorrenza e con recidive o riacutizzazioni stagionali. Una sensibilizzazione, o uno stato di cronica o costituzionale sensibilità alla luce sono in queste dermatosi per lo più evidenti. Manca invece spesso una conclamata partecipazione di disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, e non sempre sono rilevabili chiare note di disfunzione intestinale, o epato-gastro-enterica, quali siamo abituati a riscontrare nella pellagra vera, e nelle dermatosi pellagrose proprie. Nei soggetti che presentano queste dermatosi è inoltre rilevabile di solito, nell'anamnesi, l'incidenza di deficienze dietetiche quantitative, e di apprezzabili carenze qualitative: ed è frequente, in ispecie, la nota di diete piuttosto monotone o esclusive, con insufficiente proporzione di alimenti vegetali (frutta, verdure) e di latte; è da notare, soprattutto, la coincidenza tra l'insorgere della dermatosi e l'immiserimento globale della alimentazione del soggetto, per ragioni varie, d'ordine individuale o sociale. Le note costituzionali, somatiche e psicologiche dei pazienti sono molto diverse, e non univoci sono anche i quadri patologici cutanei

da essi presentati. In base all'esperienza clinica da noi acquisita ci sembra di poterli racchiudere nelle seguenti tre sindromi cliniche:

a) una *sindrome eczematosa* con ricorrenza primaverile, data da focolai di lesa eudermia con insorgenza acuta, col quadro di un eritema vescicoloso con mediocre tendenza al gemizio. I focolai sono localizzati più spesso nella cute delle mani (regione del dorso) e dell'avambraccio (più colpita la faccia radiale), e nella cute del volto, del dorso del piede, della parte alta del petto. Il focolaio di lesa eudermia confina con la cute sana delle parti vicine trapassandovi con margini sfumati, non linearmente definiti come nella pellagra vera. Il decorso è subacuto, le lesioni sono poco pruriginose, poco o punto dolorose. La dermatosi è abitualmente tenace, e la regressione suole prodursi nel corso dell'estate con le abituali terapie dermatologiche: ma viene accelerata in modo singolarmente notevole dalla terapia con acido nicotinico;

b) una sindrome di *dermatite seborroide del volto*, con o senza chiare note di eczematizzazione, sedente nella regione del naso e delle guancie, o più estesa sulla faccia (fronte, tempie ecc.), con insorgenza primaverile, talora associata con sintomi di sofferenza oculare, del tipo della congiuntivite « linfatica » o primaverile. Il decorso, subacuto, è molto lento, e caratteristiche sono le ricorrenze stagionali annuali. La dermatosi, resistente alle abituali cure dermatologiche, è parimenti adducibile a rapida risoluzione, ed è in ogni caso influenzabile in senso terapeutico, meglio che con ogni altro ausilio, mediante somministrazioni di acido nicotinico;

c) una sindrome perfettamente inquadrabile, per il quadro della lesa eudermia, nell'*eritema essudativo multiforme*, ma distinta per l'insorgenza e le ricorrenze annue primaverili, per la decorrenza stagionale, per la comparsa in soggetti con cute sensibile alla luce, e generalmente in coincidenza con le prime esposizioni della cute al sole primaverile, dopo i mesi di non esposizione invernali. Le sedi sono tra quelle più frequenti dell'eritema essudativo multiforme: esse riguardano comunque (per stare alla nostra esperienza clinica personale) solo le regioni cutanee (mani, avambracci, gambe, piedi e soprattutto la faccia) che il paziente tiene abitualmente, o ha tenuto in determinate occasioni esposte alla luce del sole (abiti sportivi succinti ecc.).

Abbiamo osservato casi che si potrebbero considerare di passaggio tra i quadri più tipici delle tre sindromi ora brevemente descritte, e casi sceverabili, nel loro ambito, con qualche astrazione: così note di eczematizzazione acuta, talvolta con gemizio, sono spesso presenti nella forma seborroide della faccia, e questa ha talora addentellati difficilmente delimitabili con le sindromi attribuibili all'eritema essudativo polimorfo. Altamente caratteristica è in ogni caso, poichè si tratta di sindromi con insorgenza, recidive e riacutizzazioni annue stagionali, la « fedeltà » nosologica del singolo caso: ossia la tendenza a ripetere, nelle successive primavere, per tipo di focolaio, sede delle lesioni e andamento clinico, la sindrome originaria. È naturalmente possibile, ed è verosimile che la ulteriore osservazione sistematica di queste dermatosi, e l'esperienza di altre cliniche venga ad aggiungere altre sindromi a quelle finora da noi osservate. Della loro casistica mi sono occupato altrove, (*) e se ne prescinde nel presente studio, sebbene essa offra, nei singoli casi, note cliniche alle volte di particolare interesse. Attenendosi ai sintomi abituali, e ai caratteri nosologici fondamentali delle sindromi occorse alla nostra osservazione, se ne può trarre il seguente specchio riassuntivo:

- a) le dermatosi risiedono su parti abitualmente scoperte: mani, piedi, volto, parte alta del petto ecc. -- hanno pertanto le medesime sedi caratteristiche delle sindromi pellagrose;
- b) hanno inizio acuto, spesso con fatti prodromici generali (malessere, abbattimento), legato a un fattore stagionale (insorgenza primaverile) e decorso subacuto con tendenza, in parte dei casi, alla cronicità. Danno a riconoscere una caratteristica norma di ricorrenza annuale, con riprese o riacutizzazioni primaverili: caratteri analoghi, a quanto è noto, per le dermatosi pellagrose;
- c) all'infuori della particolare dermatosi, e dei periodi del suo abituale decorso, il paziente non suole presentare altri disturbi dermatologici, e l'anamnesi personale remota suole essere muta nei riguardi dermatologici;
- d) la dermatosi è, in determinati casi, in evidente immediato rapporto con una ipersensibilità cutanea alla luce solare; in ogni

(*) COMÈL, in *Archivio di Patol. e Clin. Medica*, in corso di stampa.

caso è collegata con l'esposizione della cute alle irradiazioni primaverili (per ragioni professionali, sportive ecc.), dopo la non esposizione invernale. Tali caratteri sono comuni con le sindromi pellagrose;

e) è possibile mettere in evidenza, anche in questi pazienti come nei pellagrosi, anche se talora in modo meno crasso, note di deficienza globale e di unilateralità della dieta, e talvolta vere carenze qualitative. Talvolta, ma non in modo costante nè necessario, si possono anche riscontrare turbe gastro-enteriche, e note di etilismo;

f) nei riguardi della fisionomia clinica della dermatosi, essa è in ogni caso fundamentalmente diversa del quadro della dermatite pellagrosa, pur nelle sue possibili varianti e gradazioni. Secondo la nostra esperienza si possono distinguere tre sindromi: 1° un eritema con rapida tendenza alla eczematizzazione, con formazione di focolai eczematosi, eritemato-vescicolosi o eritemato-discheratosici; 2° una dermatite seborroide del volto, con note più o meno accentuate di discheratosi (talora così accentuate, e così intense per l'acuzie del caso, da simulare, nella sintomatologia locale, quadri affini all'erithematodes acuto e al cosiddetto penfigo di Senear-Usher); 3° un eritema polimorfo a chiazze, con qualche tendenza a fenomeni discheratosici. Queste tre sindromi, pure dando a osservare punti di contatto, non sogliono confondersi, e non hanno permesso di rilevare finora fenomeni di concomitanza o di passaggio dall'una all'altra nello stesso soggetto; e nemmeno alcuna associazione o alternanza con sindromi pellagrose vere (*); g) la risposta terapeutica è un dato comune alle tre sindromi: esse si dimostrano resistenti alla terapia dermatologica abituale, in modo abnorme nei confronti dei quadri nosologici che ne sono il prototipo (eczema, eczematide seborroide, eritema polimorfo clas-

(*) Invece di recente abbiamo avuto occasione di seguire, in un contadino sessantenne, l'occorrenza di una pellagra conclamata associata a eczema del volto (particolarmente sviluppata sulla regione della fronte). La pellagra cedette in pochi giorni a somministrazioni medie di acido nicotinico. L'eczema resistette più a lungo, ma ne guarì anch'esso, in capo a una quindicina di giorni, in assenza di qualsiasi terapia locale, e con la sola cura mediante acido nicotinico: abbiamo però interpretato l'eczema quale pellagroide, associato a pellagra vera, ammettendo dunque una concomitanza di sindromi pellagrose e pellagroidi. (Cfr. COMÈL, «Minerva Medica», 1943).

sici). Dimostrano invece, a differenza di questi, una notevole sensibilità all'azione terapeutica dell'acido nicotinico: subendo una sodisfaciente regressione, e risolvendosi, quando non hanno decorso cronico, per la somministrazione di dosi quali vengono date nella cura della pellagra: ma in ogni caso in un tempo che è notevolmente più lungo, in media, di quello abituale nella terapia con acido nicotinico delle dermatosi pellagrose vere.

Una sceverazione tra queste, e le sindromi più sopra riferite, alle quali pensiamo competa il nome di *dermatosi pellagroidi*, è agevole nei riguardi nosologici. Per la sua sintomatologia cutanea la pellagra ha un caratteristico quadro che si potrebbe quasi assomigliare a quelli della lesa eudermia esogena (da agenti patogeni fisici, chimici ecc.). È un quadro di tipica dermatite, in rapporto all'esposizione alla luce; in essa il processo fondamentale appare essere quello dell'epiteliosi, con interessamento delle funzioni melanogenetica e cheratopoietica, e le scarse note di allergia si limitano alla sensibilità cutanea alla luce. Questa non rappresenta, comunque, nei pellagrosi, un carattere costante, di lesa eudermia costituzionale, ma uno stato transitorio, legato a un determinato periodo dell'anno. Essenzialmente perciò il quadro va interpretato come una lesa eudermia infiammatoria, collegata geneticamente con una carenza primaverile di fattori microergici vitaminici, e fondamentalmente di acido nicotinico. È a questo proposito suggestivo mettere in rapporto l'insorgenza della lesa eudermia con la condizione cosiddetta di « ipovitaminosi globale fisiologica », quale si verificherebbe in primavera, dopo i mesi invernali (nei quali il genere di vita e l'alimentazione sono singolarmente scarsi di fattori di vitaminizzazione dell'organismo). Nella pellagra la particolare carenza vitaminica agirebbe appunto determinando una diminuita resistenza della cute allo stimolo fisiologico della luce (lesa eudermia latente): con un abbassamento di soglia per la reattività propria dei fenomeni della lesa eudermia flogistica.

Nelle sindromi da noi chiamate *pellagroidi* invece il fatto clinico sintomatologico fondamentale è dato da un'allergia manifesta nell'ambito di quadri dermatologici noti: l'allergia eczematigena tipica, quella propria dell'eczematide seborroide, quella comune alle microbidi (eritema polimorfo). In queste sindromi pertanto il

quadro della lesa eudermia assume fattezze proprie, diverse da quelle delle sindromi pellagrose.

L'addentellato tra le *dermatosi pellagrose* vere e le *dermatosi pellagroidi* è quindi essenzialmente patogenetico: ma anche nei riguardi patogenetici una sceverazione si impone. Già si disse (e si giustificò in precedenti pubblicazioni) come, per l'intervento di momenti d'altro genere (sensibilità alla luce, tossicosi enterogena) necessari, accanto a quello disvitaminosico, la pellagra debba essere assegnata alle disvitaminosi relative. Per le dermatosi pellagroidi invece una tale assegnazione non sarebbe giustificata: poichè in esse il momento disvitaminico non è nè sufficiente, nell'ambito patogenetico, nè necessario: ma è un fattore accessorio, non ubiquitario per le relative dermatosi. Infatti sindromi di questi gruppi nosologici (eczema, eczematide seborroide, eritema polimorfo) sono presenti in clinica nella grande maggioranza dei casi in assenza di una carenza d'acido nicotinico, e di una patogenesi pellagroide. La disvitaminosi assume valore di momento reale solo in una determinata percentuale di casi, aggiungendosi quale anello alla catena patogenetica data essenzialmente dall'allergia particolare del soggetto. Però le dermatosi pellagroidi vanno opportunamente assegnate alle disvitaminosi facoltative, in conformità alla nostra classificazione: ed esse si aggiungono, per tal modo, all'importante categoria ormai nota di sindromi eczematose o eczematoidi disvitaminosiche.

A prescindere dai quesiti che debbono entrare in discussione (v. paragrafo successivo) in base alla nostra esperienza clinica e ai dati sovraesposti si può proporre la seguente classificazione integrativa delle dermatosi pellagrose:

1° *Dermatosi pellagrose (disvitaminosi relative).*

- a) Pellagra vera;
- b) Eritema pellagroso (cosidetto pellagroide).

2° *Dermatosi pellagroidi (disvitaminosi facoltative).*

- a) Eczemi pellagroidi;
- b) Dermatite pellagroide seborroide del volto;
- c) Eritema polimorfo pellagroide.

Questa classificazione, mentre appare conclusiva per il primo gruppo, delle dermatosi pellagrose, appare a contenuto essenzialmente euristico per il secondo gruppo, aperto non solo a precisazioni patogenetiche, ma anche a integrazioni nosologiche. Essa è comunque atta, a parere nostro, a offrire un contributo alle conoscenze del capitolo dermatologico della pellagra: permettendo segnatamente una sceverazione nei confronti dell'importanza patogenetica del momento disvitaminico.

IV. - CONSIDERAZIONI E DISCUSSIONE CLINICA.

L'interpretazione funzionale della patogenesi delle dermatosi ci ha assuefatti a considerare, a parte da ogni astrazione etiologica unitaria, quale una concatenazione di momenti multipli e non univoci la genesi del processo patologico che si estrinseca quale lesa eudermia: e non è particolarmente difficile considerare la possibilità della partecipazione di stati disvitaminici al corteo patogenetico delle sindromi allergiche eczematigene, e dell'allergia cutanea in generale. A prescindere da quanto sopra si disse sui rapporti tra vitamina D, metabolismo del calcio ed eczema; e sui rapporti tra eczema infantile, dieta e complesso B; hanno a questo riguardo particolare interesse le sindromi, da noi definite come pellagroidi. Accanto alle forme microbiche, esse si presentano quali sindromi a fondamento allergico eczematoso o eczematoide, e la loro assegnazione alle disvitaminosi facoltative, per la presenza di taluni momenti proprii della disvitaminosi pellagrosa, le fa rientrare nel novero delle sindromi eczematoze disvitaminosiche.

Nè si offrono particolari difficoltà alla considerazione, nell'ambito delle dermatosi disvitaminosiche facoltative del gruppo della pellagra, della particolare forma di eritema polimorfo accennata nel paragrafo precedente. Che momenti disvitaminici possano partecipare della patogenesi delle microbidi è agevole ad ammettersi; quando si pensi all'azione istofilattica generica dei fattori vitaminici, e a quella antitossica antinfettiva particolare di taluni di essi, esplicita del pari, a quanto tutto lascia ritenere, per i tramiti istogeni.

Citeremo in questo nesso la recente osservazione (*) di una particolare forma di *erithema exsudativum multiforme*, chiamata appunto da Keining e Oldach « *Typus annuus* » per la sua insorgenza stagionale: in questa forma fu ottenuta rapida guarigione mediante somministrazioni di acido nicotinico. Questa sindrome, che può benissimo essere compresa nei casi da noi studiati, viene dagli autori separata dal tipo cosiddetto reumatoide o anginoso (il più frequente tipo di eritema polimorfo, per quanto la sua patogenesi non sia ancora bene definita) per la ricorrenza stagionale, per il decorso protratto, per la maggiore frequenza delle manifestazioni mucose. Il concetto di una disvitaminosi viene dagli autori citati fondato essenzialmente sul rapporto stagionale.

Talune precisazioni patogenetiche sono in questo novero particolarmente desiderabili: per esempio sui quesiti inerenti alla reattività della cute alla luce nelle disvitaminosi pellagrose e pellagroidi, ossia sulle modalità proprie della peculiare sensibilità stagionale primaverile. Molto probabile appare qui l'influenza delle carenze vitaminiche dovute alla mancata irradiazione fisiologica, e alle deficienze dietetiche più notevoli nel periodo invernale. In questo senso la particolare, transitoria sensibilità primaverile cutanea alla luce appare dovuta a un abbassamento di soglia della reattività patogena cutanea (con provocazione di uno stato di lesa eudermia latente), venendo a mancare i momenti istofilattici dei presidi microergici, et *in primis* dell'amide nicotinica. L'osservazione clinica dimostra la scomparsa di tale sensibilità cutanea alla luce in seguito alla guarigione clinica per le somministrazioni di acido nicotinico. Ma nei riguardi patogenetici ha importanza la constatazione che mentre in taluni casi la lesa eudermia assume la fisionomia clinica propria delle dermatosi pellagrose, in altri si sviluppano, con caratteri loro propri, le dermatosi da noi collocate nel gruppo pellagroide.

Evidentemente qui particolari quesiti da elucidare riguardano non solamente quello, pure di grande importanza, del metabolismo dell'acido nicotinico e dei fattori microergici sinergici, nelle dermatosi pellagrose e pellagroidi. Si tratta di quesiti atti a chiarire

(*) KEINING e OLDACH, *Dermatol. Wochs.*, 1941, vol. 112, pag. 285.

il rapporto tra lesa eudermia e lesa equilibrio vitaminico, rapporto certamente complesso, in nessun caso esauribile con la constatazione di modificazioni ematiche di determinate vitamine: ma addentellato con le reazioni istogene proprie dei tessuti cutanei, e segnatamente di fronte all'azione istofila dei vari presidi microergici. Infatti un quesito fondamentale è dato dalla considerazione della misura e degli aspetti che la carenza vitaminica può assumere, se raffrontata non solo al fabbisogno fisiologico dei tessuti, ma alle particolari condizioni della lesa eudermia latente, atte a creare equilibri particolari (e nel loro ambito carenze vitaminiche relative o facoltative). Nei riguardi clinici, ossia raffrontate alla multiforme ma armonica realtà dei fatti clinici, le carenze vitaminiche facoltative rappresentano il maggiore interesse, ma anche una maggiore difficoltà a essere chiaramente racchiuse nel loro ambito di importanza patogenetica. Più semplice appare in questo senso una definizione delle carenze vere, e di quelle relative. Anch'esse vanno considerate, anche per quanto riguarda la nomenclatura, essenzialmente nei confronti della partecipazione patogenetica: così quelle (le carenze vere) rappresentando il nucleo patogenetico proprio, il momento necessario e sufficiente, non possono dare adito a discussione interpretativa. E le carenze relative, costituendo uno dei momenti patogenetici necessari, vengono anche esse a dare veri stati di carenza patologica reale e attuale, valutabile nel soggetto di per sé, anche astraendo dal novero patogenetico dei momenti della malattia. Tipico l'esempio della pellagra, per mantenerci nei limiti del presente studio.

Più complesso è, ripetiamo, il quesito delle carenze facoltative: venendo esse a ingranare, come momento attuale ma accessorio, in un novero patogenetico che può, in altri casi della malattia, sussistere senza di esse. Così è negli eczemi disvitaminosici e nelle dermatosi pellagroidi, esaminati nel presente studio. Ma nella discussione clinica dei dati riferentisi a queste disvitaminosi facoltative (e anche qui emerge il riferimento solo patogenetico della nomenclatura) conviene esaminare un dato clinico di notevole importanza: la possibilità di passaggi tra le carenze facoltative (che devono essere interpretate come vere condizioni di carenza, reali nel soggetto, atte a costituire un momento patogenetico a sé)

e certe condizioni meno chiare, dipendenti da altre disfunzioni e collegate con stadii transitori delle condizioni dell'organismo: nei quali possono sussistere *stati di carenza* che si potrebbero chiamare a volte *coordinati*, a volte *subordinati*, per circostanze fisiologiche o patologiche che determinano spostamenti della soglia d'utilizzazione, della soglia di fabbisogno, della soglia di coordinamento nell'ambito dell'equilibrio vitaminico, e delle correlazioni con gli altri sistemi microergici, e con il ricambio dell'organismo. Tali stati di carenza « coordinati » e « subordinati », non atti a costituire clinicamente un momento disvitaminosico a sè stante, si presentano per esempio nell'età infantile (dove aumenta il fabbisogno di determinate vitamine, specie quelle liposolubili A e D), nello stato di gravidanza (aumentata richiesta per molti dei fattori microergici), negli stati febbrili (aumentato fabbisogno di fattore C), e così via.

Ma a questi « stati di carenza » possono corrispondere altrettante condizioni, algebricamente equivalenti, di « eccesso vitaminico », in rapporto a determinati tipi di dieta (per esempio nelle cosiddette diete aclorurate) o, in modo più segnalato, nelle condizioni della terapia vitaminica. Specialmente in questo caso vengono a costituirsi, per rapporti di sinergia e antagonismo vitaminici, carenze coordinate e subordinate di altri fattori vitaminici in confronto a quelli somministrati: e indubbiamente spesso il « fatto » terapeutico è in rapporto con questi squilibri determinati dai coordinati e subordinati eccessi di tali fattori.

In quest'ambito conviene però scorgere la necessità di una chiara delimitazione tra carenze facoltative, quali momenti clinici con significato patogeno e con importanza patogenetica propria, e stati di carenza o d'eccesso subordinati a condizioni contingenti. Poiché spesso l'assegnazione alle disvitaminosi facoltative potrebbe essere simulata da uno di questi stati, in base alla valutazione clinica, e segnatamente a quella terapeutica, ma in assenza di una condizione propria di disvitaminosi.

L'osservazione clinica, e la valutazione clinica della casistica avviano a un'interessante esemplificazione. Così giova riferirci a quanto si accennò, all'inizio del par. II del presente studio, sull'azione terapeutica delle vitamine A + D e C nella psoriasi, e su

quella della vitamina C negli eczemi uratici. Se quell'azione nella psoriasi è dovuta a un'influenza sul ricambio dei lipidi, o a un'influenza epatofila (sebbene probabile) non è possibile per ora affermare: ma è certo ch'essa può esplicarsi all'infuori dell'esistenza di una condizione di disvitaminosi propria dell'organismo. È però probabile che il fatto stesso della produzione della lesa eudermia psoriasica, ossia del complesso fenomenologico patogenetico, venga a dar luogo a uno stato di carenza concepibile come subordinata, e atto a divenire in determinati casi momento coordinato nella genesi della malattia. Donde l'azione terapeutica, attraverso l'effetto correttore. Altrettanto si può pensare sull'azione della vitamina C negli eczemi uratici: è qui probabile che la diatesi uratica provochi, in via subordinata, uno stato di richiesta di vitamina C, data la deviazione metabolica dell'organismo iperuricemico. E questo stato di risultante carenza si coordina nell'ambito del complesso patogenetico. La somministrazione di vitamina C, raggiungendo un'ipervitaminosi terapeutica sufficiente quale soglia di uricolisi, o quale soglia di influenzamento epatofilo, agisce in senso terapeutico. Nè diverse appaiono le modalità d'azione della vitamina D nella terapia delle condizioni di lesa eudermia flogistica e allergica, quando queste si producono senza deviazione del metabolismo del calcio, e quando nessuna nota clinica di disvitaminosi D esiste nel soggetto. È probabile che la somministrazione di vitamina D venga a provocare uno stato coordinato di ipervitaminosi D, e modificazioni consecutive del metabolismo dei cationi, attivi in senso antiflogistico e antiallergico. Diversa invece appare l'azione della vitamina D quando nella patogenesi della lesa eudermia (vedi sua azione nell'eczema, par. II) esiste uno scompenso del metabolismo del calcio: poichè questo è interpretabile come dovuto a uno stato di disvitaminosi (facoltativa nei riguardi patogenetici) e l'azione della vitamina quale effetto compensatore di tale stato. Invece stati subordinati e coordinati sono da ammettere con maggiore verisimiglianza nelle dermatosi di individui con note di anomalia costituzionale (per esempio nei linfatici) efficacemente influenzati dalla vitamina D.

Analogo appare, ancora, il rapporto tra le vitamine del complesso B e determinati gruppi di dermatosi (cfr. per esempio le nostre osser-

vazioni riferite nel par. II). Qui è *sub judice* la questione se l'azione del complesso B non si sia svolta, in assenza di una disvitaminosi propria (anche facoltativa in senso patogenetico) modificando uno stato di carenza subordinata alle condizioni della dieta, e alla sua influenza eczematigena. Tale carenza potrebbe agire coordinatamente alle condizioni particolari del metabolismo (metabolismo torpido nell'abito pastoso dei bambini ecc.) e in tale senso potrebbe esplicarsi l'azione « corretttrice » delle somministrazioni di fattore B.

Infine in tale nesso possono essere concepite anche le azioni terapeutiche della vitamina D₂ e di quella C nelle dermatosi pella-grose (cfr. sopra, par. III): ammettendosi in questo riguardo la produzione, per correlazione intervitaminica, di stati di ipervitaminosi subordinata, atta a provocare aumento di soglia per i fenomeni della lesa eudermia palese della pellagra, e per tanto effetto terapeutico nei riguardi clinici.

Le considerazioni or ora esposte devono essere interpretate quali esemplificazioni, sulla scorta delle osservazioni e della valutazione clinica dei fatti, di effetti vitaminici, appalesati dalla terapia, senza che la conclusione dell'esistenza di uno stato di disvitaminosi (facoltativa) sia sufficientemente suffragata: pure esistendo condizioni di deviazione dell'equilibrio vitaminico.

Una sceverazione dovrebbe essere data in questo campo dall'analisi clinica, assistita dagli esami di laboratorio. Così, per riferirmi ai capitoli di dermatosi citate nel presente studio, l'esistenza di uno stato di disvitaminosi relativa appare fondata nel caso degli eczemi con abnormità del metabolismo del calcio, e delle dermatosi pella-groidi con ipersensibilità alla luce. Negli altri casi è più probabile l'evenienza di stati, affini alle disvitaminosi facoltative, ma funzionalmente differenziabili, di « carenza subordinata e coordinata », quale fenomeno concomitante di altre abnormità, e da esse dipendente.

Per significare, anche nell'ambito della classificazione delle disvitaminosi cutanee, questa differenziazione con contenuto clinico ed euristico, sarebbe indicato riservare il nome di *paravitaminosi*, nel gruppo delle disvitaminosi facoltative, a queste condizioni affini di alterato equilibrio vitaminico « subordinato e coordinato ».

non presente quale fatto clinico e patologico in sè e per sè. La loro definizione ammette implicitamente che passaggi fluenti conducano da esse alle disvitaminosi facoltative.

CONDIZIONI DI
DISVITAMINOSI
ECC.

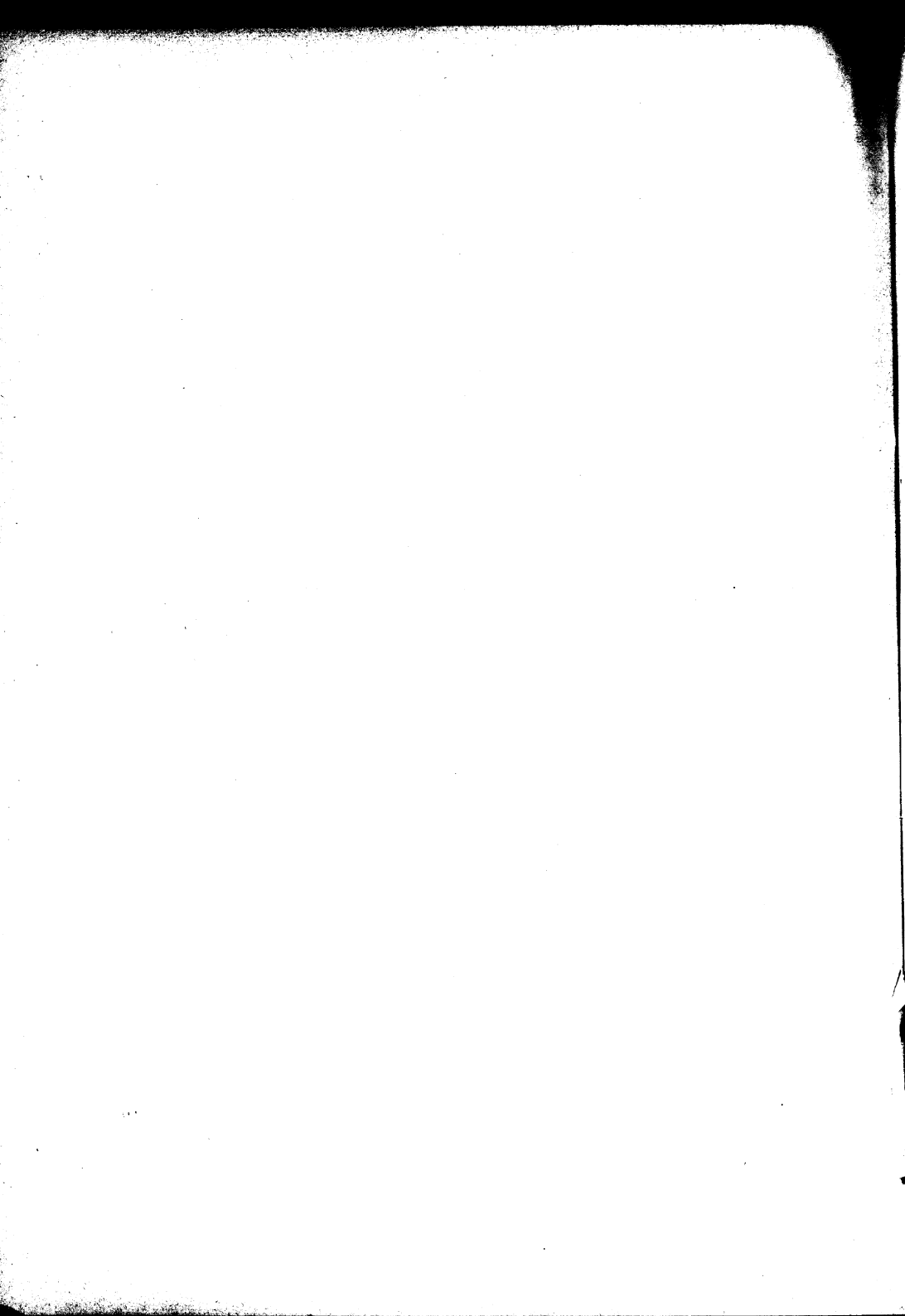
RIASSUNTO

Nell'ambito della dermatologia funzionale ha importanza la classificazione delle disvitaminosi cutanee che le distingue, nei riguardi patogenetici, in disvitaminosi vere o assolute, disvitaminosi relative, disvitaminosi facoltative. Queste ultime hanno per la clinica dermatologica particolare interesse, rappresentando momenti patogenetici accessori di quadri dermatologici classici. Nel presente studio vengono riferiti, a questo proposito, quali altrettanti capitoli di disvitaminosi facoltative, i rapporti fra la vitamina D e l'eczema, fra questa dermatosi e il complesso B, e i rapporti tra acido nicotinico e dermatosi pellagroidi. Come tali vengono considerate, quale sotto-gruppo delle dermatosi che fanno capo alla pellagra, determinate sindromi aventi affinità patogenetica con tale malattia, ma con quadro sintomatologico a sè stante. Tre forme cliniche particolari (eczema pellagroide, dermatite seborroide pellagroide del volto, eritema polimorfo pellagroide) vengono differenziate dall'Autore in base alla propria esperienza clinica, e assegnate a un gruppo di dermatosi pellagroidi, mentre ne viene staccato, e assegnato a quello della pellagra vera, l'eritema pellagroso, cosiddetto pellagroide. Nella discussione clinica di questi capitoli di disvitaminosi cutanea facoltativa viene considerata l'opportunità clinica ed euristica di differenziare (quali paravitaminosi), nel gruppo delle disvitaminosi facoltative, quali stati di carenza atti a costituire un momento patogenetico a sè stante, stati di « carenza subordinata e coordinata », inseriti in modo contingente nella catena patogenetica della dermatosi.

97907

8-10-1972

97907



Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.